Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leucocytosen im Säugethierorganismus.

(Nach Versuchen, die zum Theile von den Herren Sadowenj, Mrazek und Formanek ausgeführt wurden.)

Von

J. Horbaczewski.

(Vorgelegt in der Sitzung am 16. April 1891.)

Im Sommer 1889 wurde über die Beobachtung berichtet,[1] dass bei der Behandlung der Milzpulpa mit Blut sich Harnsäure bildet. Durch längere Zeit anderweitig ämtlich in Anspruch genommen, war ich erst in letzter Zeit wieder in der Lage, diese Frage weiter zu verfolgen und erlaube mir, im Nachfolgenden die seit der erwähnten Publication im hiesigen Laboratorium diesbezüglich ausgeführten Versuche mitzutheilen.

I. Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen aus der Milzpulpa.

Was zunächst die Darstellung der Harnsäure aus der Milzpulpa anbelangt, so kann dieselbe am zweckmässigsten folgendermassen bewerkstelligt werden: Frische Milzpulpa wird mit der 8—10fachen Menge destillirten Wassers bei 50° C. durch etwa 8 Stunden digerirt. Bei dieser Digestion entwickeln sich allmälig Bacterien, es findet eine ziemlich intensive Gasentwickelung aus der Flüssigkeit statt, und macht sich gegen Ende des Versuches ein schwacher Fäulnissgeruch bemerkbar. Das Gewebe wird dabei grösstentheils zerstört und zum Theile gelöst. Der geringe Grad

[1] Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugethierorganismus. Monatshefte f. Chemie, 1889, S. 624.

der Fäulniss ist für das Gelingen des Versuches nothwendig, dagegen wird derselbe, falls die Flüssigkeit intensiver fault, vollkommen negativ ausfallen, weil durch intensivere Fäulniss die gebildeten Producte noch weiter zerfallen. Nach beendeter Digestion wird von dem Ungelösten abfiltrirt und die Lösung zur Entfernung der Eiweisskörper und Sterilisirung mit Bleiessig vorsichtig ausgefällt. Wird die nach dem Absetzen klar filtrirte und vom Blutfarbstoff roth gefärbte Flüssigkeit mit etwa der gleichen Menge arteriellen, frischen Blutes bei 40—50° C. durch einige Stunden erwärmt (oder mit einer verdünnten Lösung von Wasserstoffsuperoxyd oder mit Luft bei Bruttemperatur anhaltend behandelt), so bildet sich Harnsäure. Auf diese Weise können aus 1 *g* Milzpulpa etwa 2·5 *mg* Harnsäure erhalten werden. In Betreff der Isolirung und der quantitativen Bestimmung derselben sei auf die eingangs erwähnte Mittheilung verwiesen.

In dieser Milzpulpalösung ist keine fertige Harnsäure enthalten, sondern Vorstufen derselben. Die weitere Untersuchung dieser Lösung ergab das folgende interessante Resultat: Wird die genannte, mit Bleiessig ausgefällte Lösung gekocht und nach dem Abfiltriren des Coagulums auf ein kleines Volumen eingedampft, so enthält der Rückstand keine Harnsäure, aber Xanthinbasen. Dieselben sind in der Lösung auch nicht fertig enthalten, sondern werden erst durch Kochen abgespalten.

Aus einer grösseren Menge von Milzpulpa hergestellte und nach Coagulation von Eiweiss auf ein kleines Volumen gebrachte Lösung wurde mit ammoniakalischer Silberlösung ausgefällt, der Niederschlag in Salpetersäure unter Zusatz von Harnstoff gelöst und die Lösung nach Kossel in üblicher Weise verarbeitet. Das Gemisch der abgeschiedenen Basen bestand aus Xanthin und Hypoxanthin, die die bekannten Reactionen gaben und bei der Stickstoffbestimmung (volumetrisch) folgende Zahlen lieferten:

a) Xanthin:

	Versuch	Theorie ($C_5H_4N_4O_2$)
1.	36·89% N	36·84% N
2. .	36·63	

b) Hypoxanthin:

Versuch	Theorie ($C_5H_4N_4O$)
41·0% N	41·16% N.

Dieses Resultat, dass aus der Milzpulpalösung nur Xanthin und Hypoxanthin erhalten wurden, während Guanin und Adenin ganz fehlten, ist auf den ersten Blick überraschend, da, den Versuchen von Kossel entsprechend, aus der Milz alle vier Basen gewonnen werden sollten.

Dieses Resultat erklärt sich aber ziemlich einfach bei Berücksichtigung der Erfahrungen von S. Schindler,[1] welcher fand, dass Adenin und Guanin bei der Fäulniss in Hypoxanthin, respective Xanthin umgewandelt werden. Die Milzpulpalösung enthält zwar keine fertigen Xanthinbasen, sondern Vorstufen derselben, jedoch werden diese letzteren durch die Fäulniss offenbar ebenso wie die fertigen Basen derart oxydirt, dass bei nachheriger Spaltung derselben beim Kochen nur Xanthin und Hypoxanthin entstehen und daher die Bildung von Guanin und Adenin unmöglich ist.

Die Xanthinbasen liefern bei der Oxydation bekanntlich keine Harnsäure und sind, wie erwähnt, in der Milzpulpalösung nicht fertig enthalten, sondern in Form einer Atomgruppe, die bei der Fäulniss der Milzpulpa abgespalten wurde und aus welcher entweder Harnsäure oder Xanthinbasen entstehen können. Wird dieselbe vor der Spaltung oxydirt (mit Blut, H_2O_2 oder Luft), so bildet sich Harnsäure, findet eine einfache Spaltung derselben ohne Oxydation (durch Kochen) statt, so entstehen Xanthinbasen. Die Harnsäure und die Xanthinbasen entstehen demnach aus einer und derselben Atomgruppe, und zwar in äquivalenten Mengenverhältnissen, wie der folgende Versuch lehrt:

Aus 100 *g* Milzpulpa und 1 *l* Wasser wurde in der oben bezeichneten Weise eine Milzpulpalösung bereitet. 250 cm^3 dieser Lösung wurden mit etwa der gleichen Menge frischen Blutes durch einige Stunden auf 45° C. erwärmt, die Flüssigkeit coagulirt, eingedampft und in derselben die Harnsäure (mit Silberlösung und Magnesiamixtur etc.) bestimmt. Die Menge der Harnsäure betrug 0·0604 *g*, entsprechend 0·0201 *g* Stickstoff.

Eine zweite Partie der Milzpulpalösung (250 cm^3) wurde coagulirt, die Flüssigkeit verdampft, mit ammoniakalischer Silberlösung ausgefällt, der Niederschlag mit Schwefelnatrium zersetzt,

---

[1] Beiträge zur Kenntniss des Guanins, Adenins und ihrer Derivate. Zeitschrift f. physiol. Chemie, **13**, S. 440.

vom Schwefelsilber abfiltrirt, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und eingedampft. Es schied sich keine Harnsäure ab, der Rückstand enthielt aber Xanthinbasen. Derselbe wurde nochmals gelöst und die Lösung mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt, mit Schwefelnatrium wie früher behandelt und die Lösung des nach dem Eindampfen mit Salzsäure erhaltenen Niederschlages mit Lauge zur stark alkalischen Reaction versetzt und so im Vacuum durch 24 Stunden stehen gelassen, um etwa vorhandenes Ammoniak, das aus dem Silberniederschlage nicht leicht vollkommen zu entfernen ist, auszutreiben. Nun wurde die Flüssigkeit wieder angesäuert, zur Trockne verdampft und der Rückstand verbrannt. Derselbe enthielt 0·01995 *g* N, also eine Menge, die der aus der Harnsäure erhaltenen N-Menge nahezu gleichkommt. Es erscheint demnach dieselbe N-Menge entweder in Form von Harnsäure oder in Form von Xanthinbasen.

Es ist natürlich, dass aus der Milzpulpalösung nach dem Kochen die Xanthinbasen allein ohne eine Spur von Harnsäure nur dann erhalten werden, wenn man dafür Sorge trägt, dass sich die Lösung nicht oxydirt — es muss somit dieselbe bei möglichstem Sauerstoffabschluss verarbeitet werden. Dagegen muss die Milzpulpalösung vollständig oxydirt werden, wenn man aus derselben nur Harnsäure allein erhalten will, was am besten durch Erwärmen mit frischem Blut zu erzielen ist. Sind diese Bedingungen nicht eingehalten worden, so können in beiden Fällen Gemische von Harnsäure und der Xanthinbasen erhalten werden.

Diese gemeinsamen Vorstufen der Harnsäure und der Xanthinbasen konnten bis nunzu noch nicht isolirt werden. Dieselben können aus der Lösung mit ammoniakalischer Silberlösung ausgefällt werden, jedoch ist die Zersetzung des Niederschlages mit Sulfiden oder Säuren unausführbar, weil das Silber zum Theile in Lösung bleibt und die Verbindungen sich zersetzen. Beim Eindampfen der Milzpulpalösung im Wasserbade bei 40—50° C. scheidet sich allmälig Harnsäure aus. Hoffentlich werden weitere Versuche, die in dieser Richtung unternommen wurden, zum Ziele führen.

Schon in der früheren Mittheilung wurde darauf hingewiesen, dass die Verbindungen, aus welchen die Harnsäure bei der Behandlung der Milzpulpa mit Blut entsteht, in den lymphatischen

Elementen der Pulpa enthalten sein werden. Die nunmehr festgestellte Thatsache, dass die Harnsäure und die Xanthinbasen aus derselben Muttersubstanz sich bilden, liess keinen Zweifel darüber zu, dass die lymphatischen Elemente der Milz und speciell die Kerne derselben diese Muttersubstanz enthalten, da durch zahlreiche Untersuchungen, insbesondere von Kossel, die Thatsache eruirt wurde, dass das Vorkommen der Xanthinbasen in den Geweben durch die Anwesenheit der Kerne in den Gewebselementen bedingt ist, und dass aus Eiter (nach Miescher) dargestelltes Nucleïn (die Kerne) bei der Zersetzung mit Säure Xanthinbasen liefert. Ein directer Beweis, dass dem wirklich so sei, wurde auf diese Weise erbracht, dass aus der Milzpulpa (im Wesentlichen nach Miescher[1]) die Kerne dargestellt und geprüft wurden. Frische Milzpulpa wurde mit kräftig wirkender Pepsinsalzsäurelösung (3 pro mille HCl) durch etwa 24 Stunden bei 37—40° C. digerirt. Die ganze Flüssigkeit, in der die Kerne zum grossen Theile suspendirt sind, wurde mit Äther geschüttelt. Die Kerne setzen sich dabei oberhalb der wässerigen Flüssigkeit unter der braunen ätherischen Lösung in Form einer ziemlich dichten Schichte ab. Dieselben wurden getrennt, mit Wasser und Äther wiederholt geschüttelt, mit Alkohol, so lange sich dieser färbte, bei 40° C. digerirt, mit Äther ausgiebig extrahirt und als ein graues Pulver, welches bei der mikroskopischen Untersuchung als aus reinen Kernen bestehend sich erwies, erhalten.

Dieses Nucleïn in äusserst schwacher Lauge gelöst und mit Blut bis zur beginnenden Fäulniss bei 40° C. behandelt, lieferte Harnsäure. Die Nucleïnlösung kann auch mit einer Eiweisslösung in der Wärme faulen gelassen und die Flüssigkeit dann mit frischem Blut behandelt werden. Zu betonen wäre nur, dass das Nucleïn sich durch Fäulniss sehr langsam zersetzt, und dass demnach die Gemische durch längere Zeit stehen gelassen werden müssen. Am leichtesten zersetzt sich das Nucleïn, wenn man die Lösung desselben mit Milzpulpa und Wasser erwärmt, worauf das Plus der aus dem Nucleïn erhaltenen Harnsäure durch Vergleich mit der aus derselben Milzpulpamenge allein erhaltenen Harnsäuremenge constatirt werden kann.

---

[1] Med. chem. Unters. v. Hoppe-Seyler, S. 441.

Es wurde schon in der früheren Mittheilung berichtet, dass man auch durch siedendes Wasser aus der Milzpulpa eine Lösung erhält, die bei Behandlung mit Blut Harnsäure liefert; jedoch ist dieses Verfahren nicht verwendbar, weil bei demselben die Harnsäurevorstufen zum grossen Theile ungelöst bleiben oder zerstört werden, so dass nur eine sehr geringe Menge derselben übrig bleibt. Eine andere Methode der Zersetzung des Nucleïns als die durch Fäulniss, um die gemeinsamen Vorstufen der Harnsäure und der Xanthinbasen abzuspalten, wurde vorläufig nicht aufgefunden.

Aus diesen Versuchen ergibt sich daher, dass das Nucleïn der lymphoiden Elemente der Milzpulpa als Muttersubstanz nicht nur der Xanthinbasen, sondern auch der Harnsäure zu betrachten ist. Ob auch das Protoplasma dieser Elemente diese Vorstufen enthält, ist vorläufig nicht entschieden. Ein zwingender Grund für eine derartige Annahme ist zwar nicht gegeben — diese Möglichkeit aber vorläufig nicht ganz ausgeschlossen.

Hier muss noch hervorgehoben werden, dass auf die nahen Beziehungen der Xanthinbasen und der Harnsäure und auf die Möglichkeit der Harnsäurebildung aus denselben und aus dem Nucleïn schon vor längerer Zeit von vielen Forschern (Kossel, Schröder, Minkowski, Nencki und Sieber, Kerner, Ebstein und neulich Stadthagen) hingewiesen wurde, dass jedoch der experimentelle Beweis nicht erbracht werden konnte.

II. Bildung der Harnsäure aus anderen Organen.

Die weitere Frage, in welchen anderen histologischen Elementen, beziehungsweise Organen des Säugethierkörpers Muttersubstanzen der Harnsäure enthalten sind, wurde über meinen Vorschlag von Herrn Dr. Alexis Sadowenj, Docenten an der kais. medicinischen Militärakademie in St. Petersburg, im hiesigen Laboratorium noch im Sommer 1889 in Untersuchung gezogen.[1] Die erhaltenen Resultate sind im Nachfolgenden (Versuchsnummern

---

[1] Herr Dr. Sadowenj soll seither zum Professor an der medicinischen Facultät in Kiew ernannt worden sein, jedoch blieben zwei an ihn dorthin gerichtete Briefe mit der Bitte um Veröffentlichung der Arbeit unbeantwortet, so dass ich mich gezwungen sah, wenigstens die mir bekanntgewordenen Resultate hiemit zu veröffentlichen.

1—45) zusammengestellt. Das Verhalten der übrigen, vom Herrn Sadowenj nicht untersuchten Organe studirte Herr Emanuel Formanek[1] und erhielt die sub Versuchsnummern 46—80 angeführten Resultate.

Die untersuchten Organe, sowie das Blut rührten meistens von jungen Kälbern her und wurden immer vollkommen frisch, gewöhnlich noch thierwarm verarbeitet. Nur Herr Formanek untersuchte einige Organe von möglichst frischen Leichen. Herr Sadowenj untersuchte ausserdem noch Eiter, der auf der chirurgischen Klinik des Herrn Prof. Weiss aus einem „kalten" Abscesse entleert wurde.

Die Organe (20—100 *g*) wurden möglichst fein zerkleinert, gewogen, mit 300—500 *g* Blut gemischt und in einem auf circa 40° C. erwärmten Brutkasten durch mehrere Stunden, dann gewöhnlich über die Nacht, in dem langsam auskühlenden Brutofen ohne Erwärmen stehen gelassen. Da im Sommer, als Herr Sadowenj die Versuche anstellte, in den Gemischen rasch Fäulniss auftrat und durch dieselbe Harnsäure zerstört wird, so wurde den Gemischen etwas pulverisirtes Thymol zugesetzt, um die Fäulniss einzuschränken. Die Gemische wurden in Stöpselgläsern oder Kolben stehen gelassen und während des Erwärmens mehrmals mit Luft durchgeschüttelt. Das Durchleiten der Luft durch die Gemische während des Erwärmens wurde unterlassen, da dasselbe, wie Versuche mit Milzpulpa ergaben, auf das Versuchsresultat keinen wesentlichen Einfluss ausübt, wenn mit Sauerstoff gesättigtes Blut und in genügender Menge verwendet wird. Was die sonstige Versuchsanordnung, sowie die Methode der Isolirung und quantitativen Bestimmung der Harnsäure anbelangt, so wurde genau in der bei den Versuchen mit Milzpulpa angegebenen Weise verfahren, worüber in der eingangs erwähnten Mittheilung nachgesehen werden möge.

Bei den Versuchsresultaten von Herrn Sadowenj ist die Dauer, wie lange die Gemische erwärmt und dann bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurden, angegeben, bei den Versuchen von Herrn Formanek fehlen diese Angaben. Hier wurde

[1] Derselbe unterstützte mich auch vielfach bei der Ausführung zahlreicher Versuche, wofür ich ihm hier meinen besten Dank sage.

das Erwärmen so lange fortgesetzt, bis sich ein Fäulnissgeruch eben bemerkbar machte. Derselbe tritt bei Verarbeitung der Leber schon sehr bald (nach wenigen Stunden) auf, und muss das Gemisch sofort coagulirt werden. In anderen Fällen wurden die Gemische, sobald Fäulnissgeruch auftrat, aus dem Brutofen entfernt und über die Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und erst am nächsten Morgen coagulirt. Nach Vorversuchen, die Herr Sadowenj anstellte, schien es, als ob die Leber keine Harnsäure liefern würde — bei derselben war aber der Fäulnissprocess offenbar schon zu weit fortgeschritten, woraus sich das negative Resultat erklärt, da die Leber auch Harnsäure liefert, wenn die Zersetzung entsprechend durchgeführt wird. Das Gehirn, die Haut und die Knorpel gerathen dagegen nur langsam in faulige Zersetzung und müssen daher viel länger erwärmt werden.

Um zu sehen, ob und in welcher Menge in den untersuchten Organen und im angewandten Blute fertige Harnsäure enthalten ist, wurde eine Partie des verkleinerten Organs mit derselben Blutmenge, die beim Versuche verwendet wurde, gemischt, sofort coagulirt und in derselben die Harnsäure bestimmt.

In allen Fällen, wo die Harnsäure abgeschieden wurde, wurde dieselbe nach der Wägung mikroskopisch und mittelst der Murexidreaction geprüft.

Versuchsnummer	Organ	Menge desselben (Gramm)	Erwärmt durch Stunden	Nachher bei gewöhnlicher Temp. gest. durch Stunden	Gefundene Harnsäuremenge in Milligr.	Harnsäure in der Controlprobe in Milligr.
1	Dünndarmschleimhaut (Kalb)	20	6½	15	26·0	—
2		20	—	—	—	Spuren
3		50	6½	10	42·0	—
4		50	—	—	—	Spuren
5		40	6	14	42·0	—
6		40	—	—	—	0·5
7	„	58	5	11	35·0	—
8	Knochenmark (Kalb)	14	6	10	6·8	—
9		59	6	10	21·0	—
10		59	—	—	—	Spuren
11		48	6	12	20·3	—

Versuchsnummer	Organ	Menge desselben (Gramm)	Erwärmt durch Stunden	Nachher bei gewöhnlicher Temp. gest. durch Stunden	Gefundene Harnsäuremenge in Milligr.	Harnsäure in der Controlprobe in Milligr.
12	Knochenmark (Kalb)	45	6	—	22·0	—
13	"	45	—	—	—	4·0
14	Thymus (Kalb)	50	7	—	24·0	—
15		50	—	—	—	1·1
16		65	6	13	70·0	—
17		65	—	—	—	0·8
18	"	65	6	13	13·0	—
19	Dünndarmschleimhaut (Kalb)	50	6	13	66·1	—
20		50	6	13	35·0	—
21		50	—	—	—	Spuren
22	"	50	7	12	17·7	—
23	Leber (Kalb)	50	—	—	—	0·3
24	"	50	—	—	—	0·3
25	Muskeln (Kalb)	50	6½	—	5·0	—
26		50	8	12	4·0	—
27		50	—	—	—	1·8
28		50	7	13	2·8	—
29	"	50	—	—	—	1·0
30	Sehnenbindegewebe (Kalb)	25	6	13	1·1	—
31	"	40	7	13	1·3	—
32	Ohrknorpel (Kalb)	38	7	13	1·0	—
33	"	40	6	13	7·6	—
34	Speicheldrüsen (Kalb)	25	7	13	2·8	—
35	"	27	7	13	12·5	—
36	Magenschleimhaut (Kalb)	50	7	13	9·8	—
37		50	7	12	9·2	—
38		50	6	11	11·3	—
39		50	—	—	—	1·1
40	Pancreas (Kalb)	27	6	11	3·0	—
41		30	6	11	3·7	—
42	"	30	—	—	—	Spuren
43	Nackenband (Kalb)	50	7	13	7·0	—
44	"	17	7	13	2·0	—
45	Eiter (Mensch)	100	6	13	20·4	—
46	"	100	—	—	—	0·9
47	Leber (Kalb)	100			60·0	—
48		100	—	—	—	Spuren

Versuchsnummer	Organ	Menge desselben (Gramm)	Erwärmt durch Stunden	Nachher bei gewöhnlicher Temp. gest. durch Stunden	Gefundene Harnsäuremenge in Milligr.	Harnsäure in der Controlprobe in Milligr.
49	Leber (Kalb)	100	—	—	—	3·5
50	„	50			33·5	—
51	Leber (Mensch)	50			29·5	—
52		50	—	—	—	θ
53		50			32 7	—
54		50	—	—	—	θ
55		50			31 1	—
56		50	—	—	—	θ
57	Lunge (Kalb)	100			68·8	—
58		100	—	—	—	11·5
59	„	50			37·9	—
60	Lunge (Mensch)	50			21·0	—
61		50	—	—	—	θ
62		50			19·2	—
63		50		—	—	θ
64		50			22·1	—
65	„	50	—	—	—	θ
66	Gehirn (Kalb)	50			42·7	—
67	„	50	—	—	—	16·7
68	Gehirn (Mensch)	50			15·9	—
69		50	—	—	—	θ
70		50			14·3	—
71		50			13·9	—
72	„	50	—	—	—	θ
73	Niere (Mensch)	50			9·4	—
74		50	—	—	—	1·4
75		50			3·8	—
76	„	50			7·4	—
77	Haut (Mensch)	36			29·8	—
78		36	—	—	—	θ
79		50			22·2	—
80		50	—	—	—	θ

Aus den in der vorstehenden Tabelle mitgetheilten Versuchsresultaten geht zunächst hervor, dass ein ähnliches Verhalten wie die Milzpulpa — mit Ausnahme der Sehnen — sämmtliche untersuchten Kalbs- und Menschenorgane zeigen, indem dieselben bei

Behandlung mit Blut bis zur beginnenden Fäulniss Harnsäure liefern. Wie die mitgetheilten Controlbestimmungen beweisen, ist in den Organen und im Blute entweder gar keine, oder nur in Spuren Harnsäure enthalten — nur im Kalbsgehirn und in der Kalbslunge wurden je einmal etwas merklichere Mengen gefunden — ein Befund, der vorläufig mit Bestimmtheit nicht zu erklären ist. Dagegen fand in fast allen Versuchen eine ganz deutlich wahrnehmbare Harnsäurebildung bei Behandlung der Organe mit Blut statt. Es muss hervorgehoben werden, dass es möglich ist, dass nicht in allen Fällen der Versuch derart ausgeführt wurde, dass bei demselben diejenige Harnsäuremenge erhalten wurde, die überhaupt erhalten werden kann — indem das Optimum möglicherweise nicht erzielt wurde, was bei der Anwendung der primitiven Methode leicht möglich ist.

Aus den Versuchen ist ferner zu ersehen, dass sich Kalbsorgane und Menschenorgane im Grossen und Ganzen ziemlich gleich verhalten — in Betreff der Milz vom Menschen wurde das gleiche Verhalten bereits in der eingangs erwähnten Mittheilung constatirt. Ein Unterschied scheint nur in der Richtung zu bestehen, dass Kalbsorgane mehr Harnsäure liefern als Organe vom Menschen, was damit zusammenhängen dürfte, dass die ersteren von jüngeren Individuen herrühren, die einen regeren Stoffwechsel haben.

Die bei der Behandlung der Organe mit Blut sich bildende Harnsäure entsteht offenbar aus Muttersubstanzen, die mit den in der Milz enthaltenen identisch sind. Die gleiche Art der Entstehung spricht dafür. Auch kann man aus zerkleinerten Organen durch mehrstündige Digestion mit Wasser bis zur beginnenden Fäulniss, ähnlich wie aus Milzpulpa Lösungen erhalten, die bei Behandlung mit Blut Harnsäure liefern. Ferner ist kaum zu bezweifeln, dass diese Muttersubstanzen ebenso wie in der Milz in den Zellkernen oder dem Nucleïn der Organe enthalten sind, welches durch Bacterienwirkung zerfällt. Die Zerfallsproducte liefern dann bei der Oxydation Harnsäure. Werden dagegen die Organe mit Säuren gekocht, so entstehen dabei, wie insbesondere aus den Versuchen von Kossel hervorgeht, Xanthinbasen.

Die Frage, ob die in den verschiedenen Organen enthaltenen Nucleïne identisch sind, ist bei unseren jetzigen, ganz unzulänglichen Kenntnissen derselben gar nicht entschieden — es ist aber

sehr wahrscheinlich, dass alle diese Nucleïne dieselbe Atomgruppe enthalten, aus der entweder Xanthinbasen oder Harnsäure entstehen kann.

Hier wäre noch eines Fundes zu erwähnen, über den K. B. Hofmann[1] berichtet, dass an der Oberfläche der Gesichtshaut, der Leber und der Schleimhaut des Magens einer zwei Monate beerdigt gewesenen Leiche sich weisse Flecken von Harnsäurekrystallen gebildet hatten. Aus den obigen Versuchen ist die Harnsäurebildung an den genannten Organen leicht verständlich.

Auch die Beobachtung von Chrzonszczewski[2] und Pawlinoff,[3] dass nach der Unterbindung der Ureteren die Harnsäuredepots in den Geweben der Vögel sich fast immer in der Nähe der Zellkerne finden, erklärt sich ziemlich einfach aus den obigen Befunden.

III. Harnsäurebildung im Säugethierorganismus in der Norm.

Aus den im Vorstehenden mitgetheilten Versuchen geht hervor, dass in allen Organen des Thierkörpers Substanzen enthalten sind, aus denen unter entsprechenden Bedingungen Harnsäure entstehen kann. Dieselben sind Nucleïne. Es frägt sich, ob dieselben auch in vivo Muttersubstanzen der Harnsäure bilden?

Zunächst wurden Versuche angestellt, wie sich in den Körper eingeführtes Nucleïn in dieser Beziehung verhält. Das aus der Milzpulpa dargestellte Nucleïn (vergl. Cap. I) bewirkt nach Einverleibung in den Thierkörper in der That eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung.

a) Einem Kaninchen, welches mit Brot und Kraut gefüttert wurde, und welches an 2 Normaltagen 7, respective 8 *mg* Harnsäure durch den Harn entleerte, wurden 0·75 *g* in äusserst verdünnter Lauge gelöstes Nucleïn subcutan injicirt. Der am Versuchstage entleerte Harn enthielt 25·8 *mg* Harnsäure.

b) Bei einem zweiten, an einem anderen Kaninchen in derselben Weise angestellten Versuche wurde auch eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure gefunden.

---

1 Lehrb. d. Zooch., 1883, S. 512.

2 Virchow's Arch., **55**, S. 174.

3 Ebenda, **2**, S. 166.

	Harn+Spül-wasser	Gesammt-N	Harnsäure
I. Normaltag.	430 *cm*³	1·24 *g*	1·5 *mg*
II.	400	1·12	2·0
III.	380	1·02	1·8
IV.	360	0·853	1·0
V. Nucleïntag	290	1·323	8·2

c) Ein Mann ernährte sich während der 5tägigen Versuchsdauer mit 485 *g* Fleisch (als Beefsteak zubereitet), 350 *g* Weissbrod, 40 *g* Butter und 2 *l* Bier pro Tag. Am 5. Versuchstage nahm derselbe noch 5 *g* Milzpulpanucleïn suspendirt in Wasser ein. Die Analyse des Harnes ergab das folgende auf eine Vermehrung der Härnsäure hinweisende Resultat:

	Harnmenge	Gesammt-N	Harnsäure
I. Normaltag	1600 *cm*³	16·36 *g*	0·981 *g*
II.	1850	17·16	0·912
III.	2150	15·68	0·981
IV. „	1590	18·31	1·017
V. Nucleïntag...	1925	19 81	1·211

d) Da dieser Versuch aus äusseren Gründen abgebrochen werden musste, so wurde noch ein derartiger Versuch angestellt. Die täglich eingenommene Nahrung des Versuchsmannes bestand aus 250 *g* Fleisch (sorgfältig auspräparirt und dann als Beefsteak gebraten), 100 *g* Emmenthalerkäse, 100 *g* Reis, 100 *g* Butter, 200 *g* Weissbrod, Infus aus 1·5 *g* Thee, 2·5 *g* Kochsalz, 1000 *cm*³ Bier und 500 *cm*³ Wasser. Die erhaltenen Resultate sind nachfolgende:

	Versuchstag	Harnmenge	Gesammt-N	Harnsäure
	I..	1350 *cm*³	—	0·689 *g*
	II..	1300	17·75 *g*	0·758
	III..	1870	17·68	0·670
	IV..	1200	18·25	0·737
	V..	1260	16·01	0·721
	VI..	1450	17·13	0·861
10 *g* Nucleïn eingenommen {	VII..	1410	15·53	1·000
	VIII...	1360	15·85	0·951
	IX....	1340	16·05	0·813
	X..	1500	16·36	0·783
	XI..	1480	16·09	0·704

An den 6 Normaltagen wurden daher im Mittel 17·36 *g* N und 0·739 *g* Harnsäure ausgeschieden. Nach Einnahme von Nucleïn sank die N-Ausscheidung, während diejenige der Harnsäure unzweifelhaft anstieg. An den zwei nächstfolgenden Tagen ist diese Vermehrung der Harnsäureausscheidung noch bestehend und sinkt langsam ab, während die N-Ausscheidung langsam ansteigt.

e) Ein Mann hungerte 18 Stunden lang und nahm dann 5·5 *g* Nucleïn suspendirt im Wasser ein. Da beim Hunger von der 13. Stunde nach der Nahrungsaufnahme an die stündliche Harnsäureausscheidung in den nächsten Stunden sich nicht ändert (vergl. später), so kann aus dem Vergleiche der in der reinen Hungerperiode und der nach Einnahme von Nucleïn ausgeschiedenen Harnsäuremenge geschlossen werden, ob das Nucleïn die Harnsäurebildung beeinflusst. In dem 2stündigen Hungerharne (von der 17. und 18. Hungerstunde 9—11 Uhr Früh), sowie in den 2stündigen Harnportionen nach Einnahme von Nucleïn (11—1, 1—3 und 3—5 Uhr Nachmittags) wurden die Harnsäure und der Gesammt-N bestimmt, und es wurden folgende Resultate erhalten:

	Stunde	Harnmenge	Gesammt-N	Harnsäure
	9—11..	81 cm^3	1·065 *g*	46·8 *mg*
Um 11 Uhr wurde Nucleïn eingenommen	11—1	670	1·040	46·9
	1—3....	335	1·013	64·7
	3—5	148	1·096	93·6

Es ist demnach beim hungernden Menschen 2 Stunden schon nach Einnahme von Nucleïn eine deutliche Zunahme der Harnsäureausscheidung zu constatiren.

f) Ein zweiter, an einem anderen Versuchsmanne in derselben Weise angestellter Versuch ergab ein ähnliches, aber weniger entscheidendes Resultat:

	Stunde	Harn	Gesammt-N	Harnsäure
	9—11	400 cm^3	1·214 *g*	42·8 *mg*
11 Uhr Nucleïneinnahme	11—1	550	1·179	37·8
	1—3	115	0·831	55·0
	3—5	250	1·219	43·0

Stadthagen[1] verfütterte einem Hunde Hefenucleïn, gelangte aber zu einem vollkommen negativen Resultate — die Harnsäure hatte nicht zugenommen. Es ist vorläufig schwierig, dieses Resultat zu erklären. Vielleicht verhält sich der Hundeorganismus anders oder ist die Nucleïnart Schuld daran.

Wenn nun in den Thierkörper eingeführtes Nucleïn eine vermehrte Ausscheidung und offenbar auch Bildung der Harnsäure, wenigstens beim Menschen und Kaninchen, bewirkt, so ist es denkbar, dass im Organismus die Harnsäure auch aus Nucleïn, beziehungsweise beim Zerfalle nucleïnhältiger Gewebe sich bilden kann, so dass die Bildung der Harnsäure (und der Xanthinbasen) als Ausdruck des Zerfalles nucleïnhältiger Gewebe betrachtet werden könnte.

Obzwar bei den Versuchen die Organe, beziehungsweise das Nucleïn durch Fäulniss gespalten werden musste, um Harnsäure zu erhalten, und im Organismus keine Fäulniss in den Geweben vor sich geht, so besteht doch keine Schwierigkeit für die Annahme einer ähnlichen Spaltung des Nucleïns im Organismus, da analoge Processe bekannt sind und nach Nucleïneingabe eine Vermehrung der Harnsäure constatirt wurde.

Wenn man zunächst die Verhältnisse im normalen Organismus diesbezüglich in Betracht zieht, so muss mit Voit[2] zugegeben werden, dass die Gewebselemente des normalen Organismus im Grossen und Ganzen keinem raschen Wechsel unterliegen können, dass dieselben im Gegentheil offenbar lange persistiren und einem Zerfalle nicht so leicht anheimfallen. Eine Ausnahme davon bilden — wenn von den epidermoidalen Gebilden und gewissen Drüsen abgesehen wird — die Leucocyten, die zweifellos einem raschen Wechsel unterliegen. Es ist bekannt, dass die Nahrungs- (Fleisch-) Aufnahme eine bedeutende Vermehrung derselben im Blute — eine sogenannte Verdauungsleucocytose — veranlasst, und dass schon wenige Stunden nach der Nahrungsaufnahme dieselben aus dem Blute wieder verschwinden. Die Schicksale dieser aus dem Kreislaufe verschwundenen Leucocyten sind nicht näher bekannt — es dürfte aber keinem Zweifel unterliegen, dass die-

---

1 Virch. Arch., 119, S. 420.

2 Physiol. d. allg. Stoffwechsels und d. Ernährung, 1881, S. 274 u. ff.

selben in den Geweben zu Grunde gehen, und dass die Zerfallsproducte derselben offenbar als Nährmateriale für die Gewebe dienen. Unter diesen Zerfallsproducten muss aber auch das Leucocytennucleïn und die Zersetzungsproducte desselben auftreten, die aber zur Bildung der Harnsäure, respective der Xanthinbasen beitragen können. Wenn die Leucocyten auch an der Bildung der rothen Blutkörperchen participiren — wie angenommen wird — so muss auch bei diesem Processe, da nucleïnfreie Elemente entstehen, das Nucleïn, d. i. die Muttersubstanz der Harnsäure und der Xanthinbasen in Freiheit gesetzt werden.

In bester Übereinstimmung mit der Ansicht, dass im Säugethierorganismus in der Norm nur die Leucocyten, respective deren Zerfallsproducte die Muttersubstanzen der Harnsäure abgeben, befinden sich die bis jetzt bekannt gewordenen Thatsachen betreffend das Verhalten des Leucocytengehaltes des Blutes und der Harnsäureausscheidung in der Norm.

Es sei zunächst darauf hingewiesen, dass im Kindesalter das Blut einen bedeutenden Gehalt an Leucocyten aufweist, einen weit höheren als das Blut Erwachsener, und gerade bei Kindern ist eine relativ grössere Harnsäureausscheidung constatirt worden als bei Erwachsenen. So werden z. B. bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen 7—8%, bei Erwachsenen nur 1—2% des Gesammtstickstoffes in Form von Harnsäure ausgeschieden.

Aus zahlreichen Versuchen aus älterer und neuerer Zeit geht ferner hervor, dass beim Menschen die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure hauptsächlich von der Qualität und der Quantität der Nahrung abhängt. Im Hungerzustande ist die Harnsäureausscheidung gering — steigt aber nach Aufnahme von Eiweiss rasch, um schon nach einigen Stunden abzufallen. In dieser Beziehung sei auf die ersten diesbezüglichen Versuche von H. Ranke,[1] sowie auf die neuesten von Mareš[2] und von Camerer,[3] welche Beobachtungen im Wesentlichen übereinstimmen, hingewiesen. Mareš verfolgte eingehend das Verhalten der Harnsäureausscheidung im nüchternen Zustande und nach

---

1 Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen etc. München, 1858.

2 Sbornik lék. II, I. Heft. Ctrbl. f. d. m. Wiss., 1888, S. 2.

3 Zeitschr. f. Biolog., 26, S. 84.

Fleischaufnahme und fand, dass dieselbe in der 13. Stunde nach Nahrungsaufnahme auf das Minimum sinkt und sich nun von Stunde zu Stunde bis zur 24—27. Stunde kaum ändert, dass dagegen nach Fleischaufnahme sehr bald eine bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung auftritt. Auch ältere Versuche, die nach weniger zuverlässigen Methoden ausgeführt wurden, ergaben im Wesentlichen damit übereinstimmende Resultate.

Anderseits wurde schon zum Theile durch ältere Versuche, insbesondere aber durch neuere Untersuchungen von Pohl[1] am Hunde und von v. Limbeck[2] beim Menschen sichergestellt, dass bei Gesunden in der Regel im nüchternen Zustande der Leucocytengehalt des Blutes um die 18. Stunde auf das Minimum sinkt, dass dagegen 1—2 Stunden nach Fleischaufnahme eine bedeutende Vermehrung der Leucocytenzahl im Blute auftritt, die nach einigen Stunden wieder abfällt.

Diese Verhältnisse wurden an 5 jungen, gesunden Leuten (Candidaten der Medicin) studirt, indem bei denselben nach 18 stündigem Hungern der Leucocytengehalt des Blutes untersucht und in der zweistündigen Hungerharnmenge (von der 17. und 18. Hungerstunde) die Harnsäure neben dem Gesammt-N bestimmt wurde, worauf dieselben 400—500 *g* Fleisch, das gebraten wurde, circa 250 *g* Brot, 40 *g* Butter und 1 *l* Bier zu sich nahmen. Darauf wurde in dem von der 3.—5. Stunde nach der Nahrungsaufnahme gelassenen Harne abermals Harnsäure und der Gesammt-N bestimmt und zwischen der 4.—5. Stunde der Leucocytengehalt des Blutes untersucht.

Die Untersuchung des Leucocytengehaltes des Blutes wurde wie in diesem Falle, so auch in allen übrigen unten angeführten von Herrn Dr. Mrazek, Institutsassistenten, mit dem Zeiss-Thoma'schen Apparate vorgenommen, wobei das Blut durch einen Einstich mittelst einer Lancette in die Fingerbeere ohne Quetschung gewonnen und der frei ausfliessende Blutstropfen im Apparate mit $0 \cdot 3\,^0/_0$ Essigsäure gewöhnlich auf das 10fache — und nur selten, wenn der Tropfen zu klein war, auf das 20fache

---

[1] Arch. f. exp. Path. und Pharmacol., 25, S. 31.
[2] Zeitschr. f. Heilkunde, X.

verdünnt wurde, worauf die Zählung der Leucocyten, die gewöhnlich wiederholt wurde, nach dem Absetzen derselben in der Zählkammer am ganzen Theilungsnetz vorgenommen wurde.

Die Zahlen für den Leucocytengehalt beziehen sich auf 1 mm^3 Blut.

Die erhaltenen Versuchsresultate sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt:

Versuchsmann	Hungerzustand				Nach Aufnahme der Fleischnahrung			
	Leucocytenzahl nach 18 St. Hungern	Harn von der 17. und 18. Hungerstunde in Ccm.	Harnsäuregehalt in Milligramm	Gesammt-N-Gehalt in Milligramm	Leucocytenzahl 5 Stunden nach Aufnahme der Nahrung	Harn von der 4. und 5. Stunde nach Nahrungsaufnahme	Harnsäuregehalt in Milligramm	Gesammt-N-Gehalt in Milligramm
Bl.	4500	170	39·9	1034	7250 = +61·1%	340	148·1 =+271·0%	1445
Ja.	4750	50	42·5	642	7500 = +57·9%	85	117·3 = +176%	1014
Fk.	5002	120	49·6	1056	7744 = +54·8%	330	143·2 = +188%	1838
Li.	9950	50	57·2	756	14·900 = +49·7%	260	106·0 = +86%	1445
Wi.	5700	160	33·3	463	7700 = +35·1%	85	102·0 = +206%	925

Die mitgetheilten Resultate ergeben in Übereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen, dass bald nach Fleischaufnahme, während der Leucocytengehalt des Blutes steigt, auch eine sehr bedeutende Steigerung der Harnsäureausscheidung auftritt, während die Harnstoff-, beziehungsweise Gesammt-N-Ausscheidung in dieser Zeit noch nicht sehr vermehrt ist.

Dass die Qualität der Nahrung die Harnsäure-Ausscheidung, beziehungsweise -Bildung beeinflusst, wird von allen Autoren zugegeben. Während aber einige angeben, dass bei ein und demselben Individuum nach Fleischaufnahme eine sehr bedeutende, nach vegetabilischer Kost dagegen nur eine sehr unbedeutende Menge von Harnsäure ausgeschieden wird, betonen wieder andere, dass bei vegetabilischer Kost zwar etwas weniger Harnsäure, als nach Fleischaufnahme ausgeschieden wird, dass demnach die

Qualität der Nahrung auf die Harnsäureausscheidung keinen sehr bedeutenden Einfluss ausübt.

Zur Illustration dieser Meinungsdifferenzen mögen hier aus den Literaturangaben folgende zwei Beispiele Erwähnung finden:

Nach Bunge[1] schied ein gesunder junger Mann bei animalischer Nahrung neben 67·2 *g* Harnstoff etc. 1·4 *g* Harnsäure, bei vegetabilischer Kost dagegen neben 20·6 *g* Harnstoff nur 0·25 *g* Harnsäure aus.

Eine wesentlich andere Angabe findet man bei Ranke (l. c.), der bei reiner Fleischkost 0·88 *g*, bei vegetabilischer Kost dagegen 0·65 *g* Harnsäure zur Ausscheidung brachte und aus dem Versuche schloss, dass die Harnsäureausscheidung von der Art der Nahrung verhältnissmässig unabhängig ist. Aus dem oben angeführten Versuche von Bunge geht aber das Gegentheil hervor.

Da an der Correctheit der Durchführung beider Versuche gar nicht gezweifelt werden kann, so muss der Grund dieser Differenz beider Versuchsresultate durch andere Verhältnisse bedingt sein, und es muss an das Nächstliegende, an die individuelle Verschiedenheit beider Versuchsindividuen, die in diesen beiden Versuchen verwendet wurden, gedacht werden.

Um diese Verhältnisse näher kennen zu lernen, wurden Versuche über den Einfluss der vegetabilischen Kost auf die Harnsäureausscheidung an den vier Individuen, die im vorigen Versuche verwendet wurden, angestellt. Die Versuchsmänner hungerten 18 Stunden wie im vorigen Versuch. Darauf erhielten dieselben statt der Fleischkost eine rein vegetabilische Kost, bestehend aus gekochtem Reis in Quantitäten, die sie bewältigen konnten, mit 40 *g* Butter, 250 *g* Brod und 1 *l* Bier. Darauf wurde der Harnsäure- und Gesammt-N-Gehalt des von der 3.—5. Stunde nach der Nahrungsaufnahme ausgeschiedenen Harnes, sowie der Leucocytengehalt des Blutes zwischen der 4.—5. Stunde, wie im vorigen Versuch, bestimmt. Zum Vergleich sind die Resultate, die im Hungerzustande im vorigen Versuche erhalten wurden, noch einmal angeführt. Der Versuch mit vegetabilischer Kost folgte den nächsten Tag auf den ersten Versuch.

---

[1] Lehrb. der physiol. und pathol. Ch., II. Aufl., S. 293.

Versuchsmann	Hungerzustand				Nach Aufnahme der vegetabilischen Nahrung			
	Leucocytenzahl nach 18 St. Hungern	Harn in der 17. und 18. Hungerstunde in Ccm.	Harnsäuregehalt in Milligramm	Gesammt-N-Gehalt in Milligramm	Leucocytengehalt 5 Stunden nach Aufnahme der Nahrung	Harn von der 4. und 5. St. nach Aufnahme der Nahrung in Ccm.	Harnsäuregehalt in Milligramm	Gesammt-N-Gehalt in Milligramm
Bl.	4500	170	39·9	1034	5900 = +23·7%	95	77·4 = +94%	869
Ja.	4750	50	42·5	642	4900 = +3·1%	55	52·9 = +24·5%	793
Fk.	5002	120	49·6	1056	5050 = +0·95%	280	59·3 = +19·5%	1159
Wi.	5700	160	33·3	463	5850 = +2·5%	290	42·3 = +27·0%	1086

Bei Betrachtung dieser Versuchsresultate ergibt sich zunächst, dass nicht alle vier Versuchsmänner das gleiche Verhalten zeigten, trotzdem die Versuche in ganz gleicher Weise angestellt wurden. Während beim Versuchsmanne Bl. nach Aufnahme vegetabilischer Kost die Harnsäure beinahe auf das Doppelte des Hungerwerthes stieg, ist bei den übrigen drei Versuchsmännern (Ja., Fk. und Wi) nur eine unbedeutende Steigerung (um $^1/_5$—$^1/_4$ des Hungerwerthes) aufgetreten. Es schliesst sich demnach der Fall Bl. an den Versuch von Ranke, die übrigen drei an den von Bunge an. Es dürfte demnach bei Berücksichtigung dieser, sowie der anderen Versuche, die in Betreff der Harnsäureausscheidung nach Aufnahme vegetabilischer Nahrung bekannt wurden, keinem Zweifel unterliegen, dass in dieser Beziehung einzelne Individuen bedeutende Differenzen aufweisen.

Einen Aufschluss über den Grund dieses differenten Verhaltens der Harnsäureausscheidung bei unseren Versuchsmännern bietet das Verhalten des Leucocytengehaltes des Blutes bei denselben. Während bei den drei Versuchsindividuen, bei denen nach Aufnahme vegetabilischer Kost keine merkliche Vermehrung der Harnsäureausscheidung beobachtet wurde, auch keine merkliche Vermehrung des Leucocytengehaltes des Blutes sich einstellte, erschien beim Versuchsmanne Bl., bei dem die Harnsäure-

menge beinahe verdoppelt wurde, auch eine sehr merkliche Steigerung der Leucocytenzahl im Blute.

Diese Thatsache steht in bester Übereinstimmung mit der Vorstellung, dass die Harnsäure in der Norm aus den Leucocyten entsteht.

Zur Erprobung der Stichhältigkeit der Annahme, dass die Harnsäurebildung im Organismus in der Norm von dem Leucocytengehalte des Blutes und nur mittelbar von der Nahrungsaufnahme abhängig ist, war es von grosser Wichtigkeit zu untersuchen, wie sich dieselbe nach Aufnahme der Fleischnahrung bei denjenigen Individuen verhalten wird, die keine Verdauungsleucocytose aufweisen, d. i. bei denen keine Vermehrung der Leucocytenzahl im Blute nachweisbar ist, trotzdem dieselben eine Fleischnahrung aufnahmen, welche bei normalen Individuen eine bedeutende Vermehrung der Leucocyten im Blute veranlasst. Bei keinem der vielen gesunden jungen Leute, die bei uns diesbezüglich untersucht wurden, konnte das Fehlen der Verdauungsleucocytose nachgewiesen werden. Dank der besonderen Freundlichkeit des Herrn Prof. Přibram war es aber doch möglich, dieses Verhalten an drei Individuen, die keine Verdauungsleucocytose auch nach Fleischaufnahme zeigten, zu untersuchen. Diese drei Individuen befanden sich in Behandlung auf der Klinik des Herrn Prof. Přibram, der mir die Harne derselben zur Untersuchung überliess und das Verhalten des Leucocytengehaltes des Blutes bereitwilligst mittheilte. Die Versuchsindividuen hungerten 18 Stunden — von 5 Uhr Abends bis 11 Uhr Vormittag nächsten Tages. Um 11 Uhr erhielten dieselben eine Fleischmahlzeit. Unmittelbar vorher wurde der Leucocytengehalt des Blutes, entsprechend dem Hungerzustande, dann um 1, 3 und 5 Uhr Nachmittags nach Nahrungsaufnahme bestimmt. Der Hungerharn wurde von 9—11 Uhr Vormittags (im dritten Falle auch von 7—9), der Harn nach Nahrungsaufnahme in zweistündigen Portionen von 11—1, von 1—3 und von 3—5 Uhr Nachmittags gesammelt und in demselben die Harnsäure bestimmt. Die Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

I. K. Josef.

Leucocytenzahl		Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr: 8·000	Hungerzustand...	9—11 Vorm.	130 *cm*³	81·2 *mg*

11 Uhr Aufnahme der Fleischnahrung.

Leucocytenzahl		Stunde	Harn	Harnsäure
1 Uhr: 6·700		11—1 M.	90 cm^3	51·5 *mg*
3 7·200		1—3 Nachm.	60	42·2
5 10·500		3—5 „	55	47·9

II. J. Marie.

Leucocytenzahl		Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr: 5·500	Hungerzustand...	9—11 Vorm.	80 cm^3	41·5 *mg*
11 Uhr Aufnahme der Fleischnahrung.				
1 4·000		11—1 M.	35	31·4
3 4·000		1—3 Nachm.	45	40·0
5 5·000		3—5	40	25·8

III. S. Adolf.

Leucocytenzahl		Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr: 10·500	Hungerzustand...	7—9 Vorm.	120 cm^3	42·3 *mg*
		9—11	50	22·5
11 Uhr Aufnahme der Fleischnahrung.				
1 9·100		11—1 M.	70	34·8
3 8·200		1—3 Nachm.	45	25·1
5 9·200		3—5	55	32·8

In allen drei untersuchten Fällen ist demnach nach Aufnahme der Fleischnahrung nicht nur keine Vermehrung, sondern eine Verminderung des Leucocytengehaltes des Blutes eingetreten. Parallel mit diesem Verhalten der Leucocyten im Blute erschien keine Vermehrung, sondern eine Verminderung der Harnsäureausscheidung trotz Aufnahme der Fleischnahrung. Es besteht demnach ein gewaltiger Unterschied im Verhalten dieser Individuen im Vergleich mit denjenigen, bei denen nach Fleischaufnahme sich Verdauungsleucocytose einstellt.

In allen diesen drei Fällen handelte es sich um Carcinoma ventriculi. Es ist möglich und sogar wahrscheinlich, dass bei denselben die Verdauungsleucocytose nicht gänzlich fehlt, sondern nur bedeutend retardirt ist. Vielleicht tritt dieselbe Nachts auf. Fall I zeigt z. B. um 5 Uhr Abends bereits eine entschiedene

Steigerung der Leucocytenzahl, gegenüber den am Nachmittage beobachteten Werthen. Die nach 18 stündigem Hungern erhaltenen Leucocytenzahlen sind meistens grösser als die nach Nahrungsaufnahme, was vielleicht so gedeutet werden kann, dass die relativ spät auftretende Leucocytose nach Nahrungsaufnahme erst um diese Zeit gänzlich abklingt. Dieses Verhalten ist übrigens für die hier in Betracht kommenden Verhältnisse ganz irrelevant.

Alle drei mitgetheilten Versuchsreihen über den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Harnsäureausscheidung ergeben daher mit Bestimmtheit, dass zwischen der Harnsäureausscheidung und dem Leucocytengehalte des Blutes ein Paralellismus besteht. Eine Vermehrung der Leucocytenzahl nach Nahrungsaufnahme ist von einer Vermehrung der Harnsäureausscheidung — eine Verminderung der Leucocytenzahl im Hungerzustande ist von einer Verminderung der Harnsäureausscheidung begleitet.

Diese Thatsache zusammengehalten mit dem Befunde, dass aus den Zerfallsproducten der Leucocyten unter entsprechenden Bedingungen Harnsäure entsteht, und ferner mit der kaum zu bezweifelnden Thatsache, dass die Leucocyten im Organismus zerfallen, berechtigt wohl zum Schlusse, dass im Säugethierorganismus in der Norm die Harnsäure aus den Zerfallsproducten derselben sich bildet.

Hier sei noch schliesslich auf eine Eigenthümlichkeit der Harnsäureausscheidung, respective -Bildung im Organismus aufmerksam gemacht.

Bei den Versuchen mit vegetabilischer Kost wurde schon hervorgehoben, dass einzelne Individuen nach Aufnahme dieser Kost sich ziemlich verschieden verhalten, indem von einzelnen Individuen mehr oder weniger Harnsäure ausgeschieden wird. Dass auch nach Aufnahme der Fleischnahrung nicht alle Individuen ein gleiches Verhalten zeigen, indem einzelne relativ mehr, andere wieder relativ weniger vermehrte Harnsäureausscheidung zeigen, ist sicher. (Dabei wird von den pathologischen Fällen mit Mangel der Leucocytose und Harnsäurevermehrung abgesehen.) Auch die oben mitgetheilten Versuche mit Fleischnahrung sprechen dafür, indem auch bei den untersuchten fünf Individuen keine gleich grosse Harnsäurevermehrung erschien. Man hat es dem-

nach auch in diesem Falle mit individuellen Verschiedenheiten zu thun, die übrigens schon lange bekannt sind, aber wenig beachtet wurden, und die den deutlichsten Ausdruck in der Relation der Harnsäure zum Harnstoff, welcher Quotient bekanntlich sehr bedeutend variiren kann, findet. Auch im Hunger bestehen individuelle Verschiedenheiten in der Harnsäureausscheidung, was auch aus den obigen Versuchen hervorgeht, da die einzelnen Versuchsindividuen im Hunger ziemlich differente Harnsäuremengen zur Ausscheidung brachten. Die Harnsäurebildung in der Norm hängt demnach von individuellen Eigenthümlichkeiten ab, die ihren Grund in dem individuell verschiedenen Leucocytengehalte des Blutes, sowie in dem individuell verschiedenen Vermögen der Leucocytenproduction, die durch Nahrungsaufnahme bei einzelnen Individuen in bedeutend variirendem Masse angeregt werden kann, haben. Die von einem Individuum in der Norm ausgeschiedene Harnsäuremenge repräsentirt daher zum Theile einen individuellen Werth — wird aber von dem Ernährungszustande des Organismus, insbesondere aber von der Qualität und Quantität der aufgenommenen Nahrung in hohem, individuell aber sehr variablem Grade und — wie oben auseinandergesetzt — nur indirect durch Beeinflussung der Leucocytenproduction beeinflusst.

Dass die ausgeschiedene Harnsäuremenge zum Theile einen individuellen Werth darstellt, wurde neulich schon von Mareš[1] hervorgehoben. Auch E. Salkowski[2] spricht sich in demselben Sinne aus.

Es ist klar, dass unter solchen Umständen aus dem Verhältnisse der Harnsäure zum Harnstoff oder zum Gesammtstickstoff auf eine Vermehrung oder Verminderung der Harnsäure nicht geschlossen werden kann, und es muss daher der Meinung von Salkowski (l. c.) nur zugestimmt werden, dass man dieser Relation überhaupt keinen grossen Werth beilegen soll.

IV. Harnsäureausscheidung unter dem Einflusse einiger Gifte.

Schon vor längerer Zeit fand H. Ranke,[3] dass beim gesunden Menschen die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure durch Chinin

[1] L. c.
[2] Virch. Arch., 117, S. 570.
[3] L. c.

vermindert wird. Andere Autoren: G. Kerner,[1] Prior[2] und neulich Kumagawa[3] bestätigten diese Angabe.

Nach Chittenden[4] bewirkt Antipyrin bei Gesunden, sowie nach Jakubowitsch[5] bei gesunden und fiebernden Kindern eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung.

Dagegen konnte Umbach[6] unter dem Einflusse von Antipyrin keine Veränderung der Harnsäureausscheidung constatiren, während Kumagawa (l. c.) bei einem im N-Gleichgewichte befindlichen Hunde nach Eingabe grosser Antipyrindosen eine Vermehrung der Harnsäure bis zu $65^0/_0$ fand, wobei aber die Gesammt-N-Ausscheidung unverändert blieb.

Auch Antifebrin bewirkt nach Chittenden (l. c.) eine Herabsetzung der Harnsäure und N-Ausscheidung. Dagegen fand Kumagawa (l. c.) nach grossen Antifebrindosen eine vermehrte N-Ausscheidung beim Hunde, was auch Lepine[7] wenigstens unter gewissen Umständen beobachtete.

Vor Kurzem berichtete Mareš (l. c.), dass beim hungernden Menschen nach subcutaner Injection von 10—20 *mg* salzsauren Pilocarpins eine merkliche Vermehrung der Harnsäureausscheidung auftritt.

Diese (in Betreff des Antipyrins und Antifebrins übrigens nicht übereinstimmenden) Versuchsresultate haben bis nunzu keine ausreichende Erklärung gefunden, und es war daher von grossem Interesse, vor Allem das Verhalten des Leucocyten gehaltes des Blutes unter der Einwirkung dieser Gifte zu prüfen.

In dieser Richtung liegen nur die Untersuchungen von Binz[8] vor, der den Leucocytengehalt des Blutes nach Chinineingabe herabgesetzt fand.

Die Versuche wurden an gesunden jungen Leuten (Candidaten der Medicin) ähnlich wie die vorstehenden ausgeführt.

---

1 Pflüger's Arch., **3**, S. 93.
2 Arch. f. d. ges. Physiol., **34**, S. 237.
3 Virch. Arch., 113, S. 134—202 u. 394.
4 Zeitschr. f. Biol., **25**.
5 J. Th., 1885, S. 444.
6 J. Th., 1886, S. 418.
7 J. Th., **18**, S. 212.
8 Das Chinin etc., Berlin, 1875, S. 12.

Nach 18stündigem Hungern wurde beim betreffenden Versuchsmanne das Blut auf den Leucocytengehalt untersucht (um 11 Uhr Vormittags, entsprechend dem Hungerzustande) und sofort darauf die betreffende Substanz per os eingegeben, worauf nach einiger Zeit das Blut wieder untersucht wurde (entsprechend dem Zustande der Giftwirkung). Im Hungerharne (von der 17. und 18. Hungerstunde 9—11 Uhr Vormittags), sowie in den zweistündigen Harnportionen nach Einnahme der betreffenden Substanz (von 11—1 Uhr Mittags, 1—3 und 3—5 Uhr Nachmittags) wurde die Harnsäure bestimmt.

Ausser den Giften, von denen früher die Rede war, wurde noch das Atropin in Untersuchung gezogen, weil es von Interesse war, die Wirkung des toxicologischen Gegners des Pilocarpins kennen zu lernen.

Wie aus dem im Nachfolgenden Mitgetheilten hervorgeht, wurden nur kleinere und mittlere Dosen von allen den genannten Stoffen angewendet — in den meisten Fällen aber traten die charakteristischen Symptome der Giftwirkung auf.

Die Resultate sind in den nachfolgenden Tabellen zusammen gestellt:

I. Chinin.

1. Versuchsmann P.

Leucocytenzahl	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 5950	9—11 Vorm.	136 cm^3	41·1 *mg*
11 Uhr 0·3 *g* chin. sulf.			
$^3/_4$1 Uhr 5400 = —7·5%	11—1 Mittag	920	37·7
	1—3 Nachm.	280	32·2
	3—5	60	36·2

2. Versuchsmann K.

Leucocytengehalt
11 Uhr 5750
11 Uhr 1 *g* chin. sulf.
$^1/_2$2 Uhr 4500 = —22%

3. Versuchsmann V.

Leucocytenzahl	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 6020	9—11	155 *cm*³	45·9 *mg*
11 Uhr 1 *g* chin. sulf.			
	11—1	100	39·2
3 Uhr 4850 = —19·4%	1—3	50	37·0
5 „ 4650 = —22·7	3—5	100	34·9

Die Versuche mit Chinin ergeben daher in Übereinstimmung mit den früheren Angaben auch für den hungernden Menschen eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung und der Leucocytenzahl im Blute.

II. Atropin.

1. Versuchsmann Fk.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 5400	9—11 Vorm.	155 *cm*³	41·5 *mg*
11 Uhr 1 *mg* atrop. sulf.			
	11—1 Mittag	640	28·8
3/4 4 Uhr Nachm.	1—3 Nachm.	185	24·1
4500 = —16·6	3—5	69	33·0

2. Versuchsmann St.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 5000	9—11 Vorm.	146 *cm*³	82·1 *mg*
11 Uhr 1 *mg* atrop. sulf.			
3 1/2 Uhr 4200 = —16%	11—5 Vorm.	260	176·8
	= für je 2 Stunden		58·9

3. Versuchsmann Sa.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 7950	9—11	100 *cm*³	59·0 *mg*
11 Uhr 1 *mg* atrop. sulf.			
3 1/2 Uhr 6800 = —14·5%	11—5 Nachm.	575	41·5
	= für je 2 Stunden		47·1

Alle drei mit Atropin ausgeführten Versuche ergeben daher ähnlich wie die mit Chinin ausgeführten Versuche eine Herabsetzung der Leucocytenzahl im Blute und eine Verminderung der Harnsäureausscheidung.

III. Pilocarpin.

1. Versuchsmann K. Fa.

Leucocytengehalt

11 Uhr 7000, 11 Uhr 10 *mg* pilocarp. mur. per os.
12 8750 = +25%

2. Versuchsmann J. Fa.

Leucocytengehalt

11 Uhr 10·600, 11 Uhr 15 *mg* pilocarp. mur. per os.
12 14·250 = +34·5%

3. Versuchsmann Fk.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 4800	9—11 Vorm.	60 cm^3	33·0 *mg*
11 Uhr 10 *mg* pilocarp. mur. per os.			
1 Uhr 7050 = +46·8%	½1—½3 Nachm.	125	56·0

4. Versuchsmann Tk.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 4700	9—11 Vorm.	95 cm^3	42·5 *mg*
11 Uhr 10 *mg* pilocarp. mus. per os.			
	11—1 Mittag	310	47·5
3 Uhr 6550 = +39·3%	1—3 Nachm.	90	53·6
	3—5	130	42·0

Alle vier Pilocarpinversuche ergeben daher eine entschiedene Vermehrung des Leucocytengehaltes des Blutes und die zwei letzten, in denen auch der Harn geprüft wurde, eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge.

IV. Antipyrin.

1. Versuchsmann V.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 4350	9—11	95 *cm*³	59·4 *mg*
11 Uhr 2 *g* Antipyrin			
1 Uhr 6350	11—1	385	31·2
3 6000	1—3	120	45·9
	3—5	100	38·9

2. Versuchsmann Fs.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 7000	9—11	375 *cm*³	71·2 *mg*
11 Uhr 2 *g* Antipyrin.			
2 Uhr 7750	11—1	257	54·2
4 8100	1—3	55	47·9
	3—5	58	44·3

3. Versuchsmann Vk.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 7300	9—11	165 *cm*³	34·3 *mg*
11 Uhr 2 *g* Antipyrin			
	11—1	410	33·6
3 Uhr 8600	1—3	110	23·3
5 8850	4—5	445	27·6

4. Versuchsmann Sa.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 7700	9—11	75 *cm*³	46·9 *gm*
11 Uhr 2 *g* Antipyrin			
3 Uhr 9950	11—1	225	29·3
	1—5	225	61·2
	= pro je 2 Stunden		30·6

V. Antifebrin.

1. Versuchsmann C.

Leucocytengehalt

11 Uhr 5500

11 Uhr 0·5 *g* Antifebrin

4 Uhr 7150

2. Versuchsmann O.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 4800	9—11	165 cm^3	55·2 *mg*
11 Uhr 0·5 *g* Antifebrin			
	11—1	30	47·7
2 Uhr 6700	1—3	35	42·1
4 6950	3—5	40	31·8

5. Versuchsmann C.

Leucocytengehalt	Stunde	Harn	Harnsäure
11 Uhr 6200	9—11	115 cm^3	45·7 *mg*
11 Uhr 0·5 *g* Antifebrin			
2 Uhr 7260	11—1	280	34·5
	1—5	180	70·2
	= pro je 2 Stunden		35·1

Die Versuche mit Antipyrin und Antifebrin ergeben daher insgesammt eine Vermehrung des Leucocytengehaltes des Blutes und eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge.

Wenn man zunächst untersucht, wodurch eine Vermehrung der Leucocyten im Blute herbeigeführt sein kann, so sind zwei Möglichkeiten gegeben. Die Leucocyten können im Blute in grösserer Menge aus diesem Grunde auftreten, weil dieselben entweder in grösserer Menge producirt werden und daher in grösserer Menge in den Kreislauf gelangen, oder es kann zwar eine normale Production derselben stattfinden, aber der Zerfall derselben aufgehalten oder doch eingeschränkt sein, so dass dieselben durch längere Zeit als normal im Blute persistiren und sich somit dort anhäufen müssen.

Dagegen kann eine Verminderung der Leucocytenzahl im Blute entweder von einer geringeren Production oder von einem rascheren Zerfalle der Leucocyten abhängen.

Die Vermehrung der Leucocyten nach Eiweissaufnahme beruht auf einer vermehrten Production derselben in den lymphatischen Geweben, wie aus den Untersuchungen von Hofmeister[1] hervorgeht. Für die Annahme eines behinderten Zerfalles der Leucocyten in diesem Falle sind keine Gründe vorhanden.

Dass nach Eingabe von Chinin eine Verminderung der Leucocytenzahl im Blute eintritt, wurde, wie schon oben erwähnt, von Binz constatirt und durch obige Versuche bestätigt.

Die obigen Versuche mit Atropin ergeben, dass dieses letztere eine ähnliche Wirkung, wie das Chinin entfaltet, indem schon nach Eingabe von 1 *mg* Atrop. sulf. eine entschiedene Verminderung der Leucocytenzahl sich einstellt.

Dagegen ergaben die Versuche mit Pilocarpin, sowie Antipyrin und Antifebrin eine entschiedene Vermehrung der Leucocytenzahl im Blute.

Zur Orientirung, wie diese, bis nunzu nicht bekannt gewesenen Veränderungen der Leucocytenzahl im Blute durch die erwähnten Gifte zu Stande kommen, wurden Versuche an Kaninchen angestellt. Der Umstand, dass diese Wirkung der erwähnten Gifte sehr rasch nach Einverleibung derselben in den Körper auftritt — bei Pilocarpin und Atropin anscheinend gleichzeitig mit dem Auftreten der ersten Symptome der Giftwirkung (im ersten Falle vermehrte Speichelsecretion — im zweiten Gefühl des Trockenseins im Schlunde) — also nach wenigen Minuten — scheint entschieden dafür zu sprechen, dass es sich um eine Alteration der lymphatischen Organe, die die Leucocyten produciren, handelt. Es war daher angezeigt, diese Organe, vor Allem die Milz, einer Untersuchung zu unterziehen. Zu diesem Behufe wurden Kaninchen die betreffenden Gifte subcutan injicirt, nach etwa 5 Stunden — wenn die Thiere nicht einstweilen an der Giftwirkung zu Grunde gingen — getödtet und die Milz der-

[1] Über Resorption und Assimilation der Nährstoffe, 3. Mitth. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., Bd. 22, S. 306.

selben herausgenommen, gewogen und mit der Milz des gleichzeitig getödteten Controlthieres verglichen. Das Controlthier war immer von gleichem Schlag, gleichem Alter, möglichst gleichem Ernährungszustande und Gewichte wie das Versuchsthier.

Versuche mit Pilocarpin, bei denen 15—30 *mg* salzsaurer Verbindung pro 1 *kg* Thier injicirt wurden, ergaben constant, dass die Milz des vergifteten Thieres grösser war, als die des Controlthieres. Trotzdem das Pilocarpin auf die Muskulatur reizend einwirkt (bei allen vergifteten Thieren war der Darm gänzlich contrahirt und es war starker Durchfall), war die Pilocarpinmilz nicht kleiner, sondern grösser als die normale.

Beim Chinin wurde dagegen in Übereinstimmung mit einigen älteren Versuchen (Binz, Mosler, Küchenmeister) eine Verkleinerung der Milz constatirt. (Injicirt wurden 50—125 *mg* chin. hydrochl. pro 1 *kg* Thier.) Der Vergleich beider Versuchsresultate ist interessant. Beim Chinin, welches keine ausgesprochene Wirkung auf die Muskeln ausübt, tritt eine Verkleinerung, beim Pilocarpin, welches ganz entschieden eine Wirkung auf die Muskeln ausübt, doch eine Vergrösserung der Milz auf. Dieser Umstand weist darauf hin, dass es sich in beiden Fällen nicht um eine Wirkung auf die glatten Muskelfasern der Milz handelt, was für das Chinin von einigen Forschern angenommen, jedoch von Binz mit Recht geleugnet wurde.

Die Atropinmilz (50 *mg* Atrop. sulf. pro 1 *kg* Thier) zeigte in der Grösse keine Abweichung von der Milz des Controlthieres.

Ebenso verhielt sich auch die Antipyrinmilz (0·7—1 *g* Antipyrin pro 1 *kg* Thier).

Über meine Bitte wurden diese Milzen im Laboratorium des Herrn Collegen Prof. Spina einer histologischen Untersuchung unterzogen. Dieselbe ist noch nicht beendet und werden die Resultate derselben seinerzeit an geeigneter Stelle veröffentlicht werden. So weit sich die Sache aus den bis jetzt erhaltenen Resultaten beurtheilen lässt, kann geschlossen werden, dass Chinin, Atropin und Pilocarpin die Milz anatomisch verändern, während bei der Antipyrinmilz vorläufig keine auffallenden Veränderungen gefunden wurden.

Während aber die Pilocarpinmilz karyokynetische Veränderungen aufweist, sind an der Atropin-, und an

der Chininmilz Veränderungen ganz anderer Art beobachtet worden, die als atrophische bezeichnet werden können. Es ist daher dieses vorläufig erhaltene Resultat im besten Einklange mit der Erwartung a priori, dass durch Pilocarpin eine Proliferation lymphatischer Elemente, durch Chinin und Atropin dagegen eine Hemmung der Production dieser Elemente bewirkt wird. Es ist kaum zu bezweifeln, dass auch die übrigen lymphatischen Gewebe sich ebenso wie die Milz verhalten.

Das Verhalten des Antifebrins wurde vorläufig noch nicht geprüft, jedoch dürfte sich dasselbe in der Wirkungsweise dem Antipyrin anschliessen.

Wenn man nun zunächst die Wirkung des Chinins in Betracht zieht, so veranlasst dasselbe zunächst Verminderung der Leucocytenzahl im Blute — offenbar in Folge verminderter Production. Die Möglichkeit eines rascheren Zerfalls der Leucocyten und in Folge dessen auch die Abnahme der Leucocytenzahl im Blute ist nicht anzunehmen. Im Gegentheil: es ist die Annahme nicht ungerechtfertigt, dass in Folge der Chininwirkung der Zerfall der Leucocyten, wie andere chemische Processe, behindert wird vielleicht aber nur aus diesem Grunde, dass die Leucocyten nicht so leicht wie in der Norm aus den Gefässen in die Gewebe übertreten (Binz). Es würden daher unter dem Einflusse des Chinins nicht nur weniger Leucocyten producirt werden, sondern würden auch diese in geringerer Menge als in der Norm zerfallen. Dass unter solchen Umständen das Chinin die ausgeschiedene Harnsäuremenge herabsetzen muss, ist klar. Directe Versuche stehen damit in vollkommenem Einklang.

Die mit Atropin an gesunden hungernden Menschen ausgeführten drei Versuche, bei denen nur 1 *mg* schwefelsaures Atropin eingegeben wurde, führten zu einem ähnlichen Resultate wie die Versuche mit Chinin. Nach Atropineingabe tritt eine Verminderung der Leucocytenzahl im Blute, sowie eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge auf. Wie oben erwähnt, verändert das Atropin die Milz in ähnlicher Weise wie das Chinin und ist daraus die Verminderung der Leucocytenzahl im Blute, sowie die consecutive Verminderung der Harnsäureausscheidung erklärlich.

Das entgegengesetzte Verhalten wie diese Gifte zeigte das Pilocarpin. In Übereinstimmung mit Mareš (l. c.) wurde eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge, sowie die dieselbe bedingende Vermehrung der Leucocyten im Blute in allen vier Versuchen constatirt.

Dagegen ergaben Versuche mit Antipyrin und Antifebrin ein abweichendes Resultat. In allen Fällen wurde nach 2 *g* Antipyrin, respective 0·5 *g* Antifebrin beim gesunden hungernden Menschen in Übereinstimmung mit Chittenden (l. c.) und Jakubowitsch (l. c.) eine Verminderung der Harnsäureausscheidung erzielt. Dagegen erschien nach Einwirkung beider Stoffe nicht eine Verminderung, die erwartet werden könnte, sondern eine Vermehrung der Leucocyten im Blute. Dieser auf den ersten Blick überraschende Befund findet aber eine ziemlich einfache Erklärung im Folgenden: Die Wirkung des Antipyrins und Antifebrins und diejenige des Chinins können zweifellos nicht als identisch angesehen werden. Es geht das schon aus der Untersuchung von Kumagawa (l. c.) hervor, der nach grossen Dosen von Antipyrin eine bedeutend vermehrte Harnsäureausscheidung, nach grossen Dosen von Antifebrin eine vermehrte N-Ausscheidung fand, so dass beide Verbindungen nach grossen Dosen eine entgegengesetzte Wirkung, wie nach kleinen entfalten, was beim Chinin nicht der Fall ist. Der der Chininwirkung eigenthümliche Einfluss auf die Leucocytenproduction, die herabgesetzt wird, geht dem Antipyrin und Antifebrin offenbar ab — die Antipyrinmilz zeigte auch keine atroptischen Veränderungen wie die Chininmilz — so dass die Leucocyten unter der Einwirkung beider Gifte in normaler, nach grossen Dosen möglich auch übernormaler Menge producirt werden. Dagegen ist zu erwarten, dass beide diese Verbindungen vermöge ihrer die Zersetzungen hemmenden Eigenschaften, wobei nur kleinere Dosen in Betracht kommen — eine ähnliche Wirkung wie das Chinin entfalten werden. In dieser Beziehung sei an die Untersuchung von Lepine und Porteret[1] erinnert, aus welcher hervorgeht, dass insbesondere das Antipyrin den Gehalt der Leber an Glycogen beeinflusst, indem der Über-

[1] Über den Einfluss, welchen die Antipyretica und besonders das Antipyrin auf den Gehalt der Leber an Glycogen ausüben. J. Th. 18, S. 212.

gang desselben in Zucker verhindert wird. Es ist daher wahrscheinlich, dass unter dem Einflusse dieser Verbindungen auch der Zerfall der Leucocyten, ähnlich wie durch Chinin, behindert wird, und unter solchen Umständen würde sich der höhere Leucocytengehalt des Blutes erklären. Dass dabei aber keine Vermehrung, sondern eine Verminderung der gebildeten Harnsäure auftreten muss, ist einleuchtend.

Aus allen diesen Versuchen mit den genannten Giften ergibt sich daher, so weit sich die Verhältnisse leichter übersehen lassen — wie beim Chinin, Atropin und Pilocarpin — die beste Übereinstimmung mit der Ansicht, dass die Harnsäure aus den Zerfallsproducten der Leucocyten entsteht. Die beim Antipyrin und Antifebrin vorläufig weniger klaren Verhältnisse lassen sich auch mit dieser Ansicht in guten Einklang bringen.

V. Harnsäurebildung in pathologischen Zuständen des Säugethierorganismus.

Nach den im Vorstehenden mitgetheilten Versuchen und Auseinandersetzungen ist eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung in denjenigen pathologischen Zuständen zu erwarten, welche mit einem verstärkten Zerfalle der Organgewebe einhergehen. Es ist klar, dass eine vermehrte Harnsäureausscheidung nicht in einem jeden solchen Falle auftreten muss, weil das frei gewordene Nucleïn oder dessen Zersetzungsproducte nicht nur in Harnsäure, sondern auch in Xanthinbasen, möglicherweise auch in ganz andere Producte zerfallen und weil die schon gebildete Harnsäure noch weiter oxydirt werden und somit nicht zur Ausscheidung gelangen kann.

Es ist ferner klar, dass die verschiedenen Organe auch bei derselben Affection nicht dasselbe Verhalten zeigen können, vielmehr ist zu erwarten, dass beim Zerfalle nucleïnarmer Gewebe z. B. Muskeln) keine auffallende, dagegen beim Zerfalle nucleïnreicher Gewebe eine starke Vermehrung der Harnsäure — wenn die sonstigen Bedingungen gleich bleiben — auftreten wird.

Von den pathologischen Zuständen möge hier zunächst die Leukämie erwähnt werden, die sich an die oben besprochenen normalen Zustände eng anschliesst. Durch zahlreiche Beobachtungen ist sichergestellt, dass diese Erkrankung constant mit

einer Vermehrung der Harnsäureausscheidung einhergeht. In neuester Zeit sind zwei sorgfältige Untersuchungen über diesen Gegenstand erschienen, namentlich von Stadthagen[1] und von Bohland und Schurz,[2] die nach tadellosen Methoden ausgeführt wurden. Die diesbezügliche Literatur ist hier sorgfältig gesammelt und die älteren Angaben werden im Wesentlichen bestätigt und vervollständigt, so dass kein Zweifel darüber bestehen kann, dass bei der Leukämie eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung besteht.

Der Grund der vermehrten Harnsäureausscheidung bei dieser Krankheit liegt klar zu Tage. Es werden bei derselben lymphoide Elemente massenhaft producirt und die beim Zerfalle derselben entstehenden Zersetzungsproducte bilden die Quelle der in grosser Menge zur Ausscheidung gelangenden Harnsäure.

Die der Leukämie sonst sehr ähnliche Erkrankung, die sogenannte Pseudoleukämie, weist keine Vermehrung der Harnsäureausscheidung auf, da bei derselben keine Vermehrung der lymphoiden Elemente besteht.

Weiter sei hier der Phosphorintoxication gedacht. Wie bekannt, gehen bei dieser Intoxication Organgewebe massenhaft zu Grunde. Es muss daher bei derselben eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung auftreten, vorausgesetzt, dass die Giftwirkung nicht zu acut auftritt und es zu einem Zerfalle der Gewebe und zur Ausscheidung der Zerfallsproducte wirklich kommen kann.

Trotz der eifrigsten Bemühungen ist es nicht möglich gewesen, einen Fall von Phosphorvergiftung beim Menschen zur Untersuchung zu erlangen und finden sich auch in der Literatur diesbezüglich gar keine Angaben mit Ausnahme der Untersuchung von Fraenkel und Röhmann,[3] die bei hungernden Hühnern nach Phosphorvergiftung eine bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung fanden. Wenn auch die Verhältnisse — namentlich in Betreff der Harnsäurebildung — bei Vögeln und Säuge-

---

1 Virch. Arch., **109**, S. 390.

2 Pflüger's Arch., **47**, S. 469.

3 Phosphorvergiftung bei Hühnern. Zeitschrift f. physiol. Chemie, **4**, S. 439.

thieren nicht gleich sind, so kann doch der erwähnte Befund als Stütze der vorgebrachten Ansicht dienen, weil bei der Phosphorvergiftung beim Vogel ebenso wie beim Säugethiere ein Gewebszerfall stattfindet, so dass es sich in beiden Fällen um denselben Process handelt.

Über das Verhalten der Harnsäureausscheidung in acuten fieberhaften Krankheiten liegen zahlreiche Untersuchungen, namentlich aus älterer Zeit, die allerdings nach der unzuverlässigen, älteren Methode der Harnsäurebestimmung ausgeführt wurden, vor. Aus denselben geht hervor, dass in allen fieberhaften Zuständen eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung vorhanden ist. Die neuesten diesbezüglichen Untersuchungen von Cario[1] und von Baftalowskij,[2] die mit neueren, correcten Methoden ausgeführt wurden, stehen mit den älteren Angaben im Wesentlichen in Übereinstimmung. Alle diese Befunde stimmen mit der hier eingangs geäusserten Ansicht überein, da beim Fieber die Gewebe zerfallen und das zur Harnsäurebildung nothwendige Materiale liefern.

Speciell bei der Pneumonie wurde zuweilen eine sehr bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung constatirt. Diese Funde sind sehr begreiflich, wenn erwogen wird, dass bei dieser Erkrankung ein sehr zellenreiches Exsudat, das demnach sehr viel Nucleïn hält, gesetzt wird und dass bei dieser Erkrankung eine sehr bedeutende „entzündliche Leucocytose“ auftritt.

Hier ist ferner die Thatsache zu erwähnen, dass auch bei der Inanition (Cario l. c.) eine vermehrte Harnsäureausscheidung auftritt, da auch beim Hunger, ähnlich wie im Fieber, das Körpergewebe zerfällt.

Dass auch bei Cachexien, die im Gefolge oder als Begleiterscheinungen schwerer Leiden auftreten, eine vermehrte Harnsäurebildung zu erwarten ist, ist klar, da auch diese Processe sich den fieberhaften Processen im gewissen Sinne anschliessen, indem auch bei denselben das Körpergewebe — obzwar sehr langsam — aber doch abschmilzt.

---

1 Über den Einfluss des Fiebers und der Inanition auf die Ausscheidung der Harnsäure und der übrigen wesentlichen Harnbestandtheile. Preisschrift. Göttingen, 1888.

2 Die Methoden der Harnsäurebestimmung. J. Th. **18**, S. 128.

Freilich ist zu bedenken, dass in Fällen, wo die Cachexie schon grosse Fortschritte machte und die Ernährung gänzlich darniederliegt, eine merkliche Vermehrung der Harnsäurebildung kaum zu erwarten ist, da der Act der normalen Harnsäurebildung nach Nahrungsaufnahme, sowie überhaupt in hohem Grade geschwächt ist. Dieser Umstand ist übrigens auch in allen übrigen ähnlichen Fällen, wie selbstverständlich, sehr wohl zu berücksichtigen, weil derselbe die eventuell fehlende Vermehrung der Harnsäureausscheidung in Fällen, wo dieselbe zu erwarten wäre, erklären kann. In Bezug auf die Harnsäureausscheidung bei Cachexie sei der folgende Fall erwähnt. Auf der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Maixner befand sich ein Patient mit Carcinoma hepatis im Anfangsstadium. Derselbe kam auf die Klinik als robuster kräftiger Mann, der aber nach Wochen deutliche Erscheinungen der Cachexie mit Körpergewichtsabnahme zeigte. Der Harn desselben enthielt constant ein starkes Uratsediment, und die wiederholt ausgeführte Harnuntersuchung ergab eine entschiedene Vermehrung der Harnsäureausscheidung. Die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge schwankte zu verschiedenen Zeiten zwischen 0·9 bis 1·5 *g*, während die Gesammt-N-Ausscheidung 12 bis 17 *g* pro 24 Stunden betrug. Ob übrigens in diesem Falle auch nicht der locale Process in der Leber wenigstens zum Theile an dieser vermehrten Harnsäurebildung Schuld trug, ist fraglich.

Dass übrigens auch locale Processe, bei denen das Organgewebe, insbesondere nucleïnreicher Organe zerfällt, eine vermehrte Harnsäurebildung, respective Ausscheidung zur Folge haben können, ist nicht zu bezweifeln. So fand z. B. Baftalowskij (l. c.) im Anfangsstadium der Lebercirrhose eine vermehrte Harnsäureausscheidung (1·1 bis 1·2 *g* pro Tag), während im Stadium der Atrophie eine Verminderung (0·5 *g* pro Tag) gefunden wurde. Die Verminderung im Stadium der Atrophie ist vollkommen erklärlich, da der locale Zerfall des Gewebes nicht mehr stattfindet und die Ernährung gänzlich darniederliegt. Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch Fawicki[1]

[1] Über den qualitativen und quantitativen Stickstoffumsatz bei Lebercirrhose. J. Th. **18**, S. 289.

der sechs Fälle von Lebercirrhose untersuchte, bei denen aber ziemlich bedeutende Schwankungen in der Harnsäureausscheidung auftraten (Minimum 0·5, Maximum etwas über 2 *g* pro 24 Stunden). In dieser Beziehung vergl. auch meine eingangs erwähnte Mittheilung.

An diese Befunde kann ferner die Thatsache angereiht werden, dass nach ausgedehnten Verbrennungen oder Verbrühungen der Haut vermehrte Harnsäureausscheidung als Folge des Zerfalls des Hautgewebes auftritt. Ein solcher Fall, den ich der Freundlichkeit des Herrn Prof. Weiss verdanke, wurde beobachtet. Auf der chirurgischen Klinik des Herrn Prof. Weiss befand sich ein 15jähriger Knabe mit Verbrühung zweiten und dritten Grades von etwa ein Drittel der Körperoberfläche (hauptsächlich am Rücken und den Extremitäten). Die wiederholt ausgeführte Harnuntersuchung ergab eine entschiedene Vermehrung der Harnsäureausscheidung. Während am dritten Tage nach der Verbrühung nur 0·725 *g* Harnsäure ausgeschieden wurden, gelangten schon am vierten Tage 0·97 *g*, am fünften Tage 1·22 *g* und am siebenten Tage 1·87 *g* Harnsäure zur Ausscheidung. Die Gesammt-N-Ausscheidung war nicht bedeutend erhöht und betrug z. B. am siebenten Tage 15·57 *g*. Der Patient fieberte mässig: die Temperatur schwankte um 38° C. herum. Die vermehrte Harnsäureausscheidung kann nicht als Folge dieses nicht bedeutenden Fiebers allein angesehen werden.

Hier ist noch ferner die Beobachtung von Neusser[1] zu registriren, dass bei perniciösen Anämien entweder eine normale oder vermehrte Harnsäureausscheidung vorkommt. Das Verhalten der Harnsäureausscheidung bei diesen Erkrankungen findet seine Erklärung in der Thatsache, dass insbesondere bei secundärer perniciöser Anämie die Leucocytenzahl im Blute vermehrt ist. Wenn diese Vermehrung so hochgradig ist, dass aus den Zerfallsproducten der Leucocyten soviel Harnsäure entsteht, dass dadurch auch der Ausfall der normalen Harnsäurebildung, die in Folge darniederliegender Ernährung jedenfalls geschwächt ist, gerade gedeckt oder übercompensirt wird, so kann eine normale oder übernormale Harnsäureausscheidung auftreten. Es schliesst sich demnach diese Erkrankung an die Leukämie an.

[1] Wien. med. Presse, 1890, S. 345.

Die hier besprochenen pathologischen Zustände, bei denen eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung auftritt, sind demnach dadurch ausgezeichnet, dass bei denselben entweder die lymphoiden Elemente, vor Allem Leucocyten, in grösserer Menge als in der Norm producirt werden und in grösserer Menge zerfallen, oder dass Organgewebe im Gesammtorganismus oder in einzelnen Organen einem Zerfalle anheimfallen. In beiden Fällen bilden sich die Harnsäurevorstufen in grösserer Menge als in der Norm.

Soweit sich demnach wenigstens die zuverlässigen Literaturangaben über das Auftreten der Harnsäurevermehrung übersehen lassen, stehen dieselben in bester Übereinstimmung mit der Ansicht, dass die Harnsäure als Zerfallsproduct nucleïnhältiger Körperbestandtheile zu betrachten ist.

Die vermehrte Harnsäureausscheidung muss demgemäss klinisch als ein schwerwiegendes Symptom angesehen werden, dessen Beurtheilung allerdings von der Art des ihn bedingenden Processes abhängt.

Im Anschlusse sei noch bemerkt, dass die Beobachtung von Sawolshskaja,[1] dass der Stuhlgang von bedeutendem Einfluss auf die Harnsäureausscheidung ist, in dieser Weise gedeutet werden kann, dass es sich dabei um mechanische oder auch chemische Reize auf die Darmwand, beziehungsweise auf die lymphatischen Gewebstheile derselben und consecutive Veränderung in der Production der lymphatischen Elemente handelt. Untersuchung des Blutes in geeigneten Fällen könnte diesbezüglich Aufschluss verschaffen.

Ferner muss noch erwähnt werden, dass Marrot, sowie Frey und Heiligenthal[2] nach heissen Luft- und Dampfbädern eine sehr bedeutende und länger als einen Tag andauernde Vermehrung der Harnsäureausscheidung fanden.

In dieser Beziehung kann berichtet werden, dass ein junger gesunder Mann, der bei wiederholter Blutuntersuchung im Hungerzustande (nach 18 stündigem Hungern) die Leucocytenzahl im Blute zu 4800—5000 aufwies, nach einem heissen Luft-, Dampf-

[1] Cbl. f. klin. Med., 1883, S. 152.

[2] Ref. Ctrbl. f. med. Wiss., 1882, S. 331.

und Wasserbade, sowie nachherigem kalten Bade, die auch in nüchternem Zustande (nach 16 Stunden Hungern) genommen wurden, 2½ Stunden nach diesem Bade, ohne eine Nahrung aufgenommen zu haben, die Leucocytenzahl 8870 und nach 24 Stunden auch im nüchternen Zustande 7200 hatte. Est ist daher bei demselben eine sehr bedeutende Leucocytose als Wirkung des Bades aufgetreten.[1] Es ist vielleicht nicht ungerechtfertigt, diesen Befund zur Erklärung der oben erwähnten Funde von Marrot und Frey und Heiligenthal in Anspruch zu nehmen.

Vor Kurzem berichtete dagegen Makowiecki,[2] dass nach heissen Bädern von ihm keine Harnsäurevermehrung beobachtet wurde. Vorläufig ist es fraglich, ob es sich hier um individuelle Differenzen oder um andere Verhältnisse handelt.

Was die Verminderung der Harnsäureausscheidung in pathologischen Zuständen anbelangt, so kann dieselbe durch mehrere Momente bedingt sein. Es kann sich entweder um eine verminderte Production der Harnsäure handeln, die dadurch bedingt sein kann, dass nucleïnhältige Körperbestandtheile, vor Allem die Leucocyten in geringerer Menge zerfallen, weil dieselben in geringerer Menge gebildet werden. Oder es können die Gewebselemente in normaler oder sogar in grösserer als normaler Menge zum Zerfalle gelangen, jedoch kann dieser Zerfall in einem anderen Sinne als normal verlaufen. Es können statt Harnsäure Xanthinbasen auftreten oder es können auch, was wenigstens in gewissen Fällen denkbar ist, aus dem Nucleïn ganz andere Verbindungen abgespalten werden, aus denen weder Harnsäure, noch Xanthinbasen sich bilden können. Ferner ist die Möglichkeit der Oxydation der schon gebildeten Harnsäure zu berücksichtigen, woraus wieder eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnsäure resultiren muss. Schliesslich kommen noch Ausscheidungsanomalien in Betracht, bei denen die Harnsäure im Körper zurückgehalten und abgelagert wird, aus welchem Grunde dann trotz normaler oder sogar übernormaler Bildung eine subnormale Harnsäuremenge zur Ausscheidung gelangt.

---

[1] In einem zweiten derartigen Falle wurden auch ganz ähnliche Verhältnisse constatirt.

[2] J. Th. 18, S. 289.

Über verminderte Harnsäureausscheidung in Krankheiten existiren zwar Angaben, die jedoch meistens auf Grund von Untersuchungen nach der Heinz'schen Harnsäurebestimmungsmethode gemacht wurden, und gerade diese Resultate müssen mit besonderer Vorsicht aufgenommen werden, da der Fehler der erwähnten Methode immer darin beruhen dürfte, dass zu wenig Harnsäure gefunden wurde. Es erscheint daher vorläufig zwecklos, diese Angaben einer näheren Betrachtung zu unterziehen.

Hier sei noch Einiges über die Harnsäureausscheidung bei verschiedenen Formen von Diabetes mellitus bemerkt. Während in gewissen Fällen normale Harnsäureausscheidung beobachtet wurde, fand man dieselbe in anderen Fällen vermindert. In anderen Fällen scheint wieder die Harnsäure- und Zuckerausscheidung in einem gewissen wechselseitigen Verhältnisse zu stehen. Mitunter treten gichtische und diabetische Symptome auf. Bouchardat[1] beobachtete dagegen eine Form von Diabetes mellitus (Glyco-polyurique) mit geringem, zuweilen verschwindendem Zuckergehalte, aber abnorm grossen Harnsäuremengen im Harn.

Es ist vorläufig nicht möglich, sich ein sicheres Urtheil über die Harnsäureausscheidung bei dieser Krankheit — oder richtiger gesagt, bei Krankheiten, die mit Zuckerausscheidung einhergehen — zu bilden — a priori ist zu erwarten, dass bei derselben entweder normale oder übernormale Harnsäuremengen gebildet werden müssen, und zwar dieses letztere dann, wenn im Organismus das Körpergewebe zerfällt oder wenn abnorm grosse Eiweissmengen mit der Nahrung eingeführt werden (extreme Diabeteskost). Allerdings ist insbesondere bei Diabetes mellitus die Möglichkeit des Gewebezerfalles in einem anderen Sinne als in der Norm von vorneher nicht mit Bestimmtheit auszuschliessen, und ist daher auch die Eventualität, dass bei Diabetes mellitus sogar verminderte Harnsäureausscheidung Platz greifen kann, als möglich zuzulassen. Diese Fragen müssen zunächst eingehend untersucht werden.

Die bei der Gicht in Betreff der Harnsäureausscheidung gemachten Beobachtungen differiren auch bedeutend, jedoch

[1] Cbl. f. klin Med., 1883, S. 518.

scheint es, als ob bei dieser Krankheit doch keine vermehrte Harnsäureproduction bestehen würde. Allem Anscheine nach sind aber bei derselben die Hauptmomente: Anomalien der Ausscheidung mit Zurückhaltung der gebildeten Harnsäure im Körper und wahrscheinlich auch locale Processe, die mit Harnsäurebildung einhergehen. Auf diese Frage wird in einer späteren Mittheilung zurückzukommen sein.

VI. Zur Kenntniss der Leucocytosen.

Im Vorstehenden war vielfach vom Leucocytengehalte des Blutes, sowie von Agentien, die eine Vermehrung oder Verminderung der Leucocytenzahl im Blute hervorzurufen vermögen, die Rede. So wird durch Atropin, insbesondere aber durch Chinin eine Herabsetzung — durch Pilocarpin, sowie Antipyrin und Antifebrin dagegen eine entschiedene Vergrösserung des Leucocytengehaltes des Blutes hervorgerufen. Ebenso wie die genannten Gifte werden sich offenbar noch viele andere verhalten, und es wird jedenfalls von grossem Interesse sein, diesen Gegenstand weiter zu verfolgen, weil aus diesem Verhalten einzelner Stoffe weitere Indicien für die Anwendbarkeit einer gewissen Verbindung für bestimmte Krankheitsfälle, sowie neue Gesichtspunkte zur Beurtheilung der Leucocytosen sich ergeben werden. Dass das Eiweiss nach innerlicher Einnahme bei normalen Menschen in der Regel eine bedeutende Vermehrung der Leucocyten — eine sogenannte Verdauungsleucocytose hervorruft, ist bekannt und durch obige Versuche bestätigt.

Es ist nun sehr interessant, dass auch das Nucleïn (aus Milzpulpa — und wahrscheinlich auch andere Nucleïne) eine sehr intensive, eine relativ bei Weitem intensivere Leucocytose wie das Eiweiss hervorruft, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht:

a) Versuchsmann B. Nach 18stündigem Hungern Leucocytengehalt des Blutes = 6800. $2^1/_2$ Stunden nach Einnahme von 5 *g* Nucleïn suspendirt in Wasser stieg die Leucocytenzahl auf 12450 = +83%.

b) Versuchsmann J. Nach 18stündigem Hungern Leucocytenzahl im Blute = 4800. 3 Stunden nach Einnahme von

5·5 *g* Nucleïn betrug die Leucocytenzahl im Blute 7350 = + +53·1%.

c) Versuchsmann F. Nach 18stündigem Hungern Leucocytengehalt des Blutes 4800. 3 Stunden nach Einnahme von 5·5 *g* Nucleïn stieg derselbe auf 7700 = +60·5%.

Es wird daher durch eine relativ kleine Nucleïnmenge eine sehr bedeutende Leucocytose, wie etwa durch Aufnahme einer grossen Fleischmenge hervorgerufen. Was den Ursprung dieser Leucocytose anbelangt, so ist es nach den vorläufigen Beobachtungen wahrscheinlich, dass dieselbe ähnlich wie die Verdauungsleucocytose und Pilocarpinleucocytose durch Proliferation lymphoider Elemente in den lymphoiden Geweben des Darmes, Mesenterial- und Lymphdrüsen, sowie in der Milz und im Knochenmarke etc. zu Stande kommt. Kaninchen, denen durch längere Zeit (8—20 Tage) Nucleïn in kleinen Gaben (0·25—0·5 *g*) subcutan injicirt oder mit der Sonde in den Magen eingeführt wurde, hatten im Vergleiche mit den Controlthieren eine sehr bedeutend vergrösserte Milz, welche auffallende karyokynetische Veränderungen zeigte.[1]

Aus dem oben erwähnten Verhalten der genannten Gifte und des Nucleïns resultiren auch Anhaltspunkte zur Beurtheilung der Entstehung pathologischer Leucocytosen, auf die in Kürze aufmerksam gemacht werden soll.

Wenn man nämlich bedenkt, dass das in den Organismus eingeführte Nucleïn eine Leucocytose hervorruft, so muss erwartet werden, dass auch jeder Zerfall nucleïnhältiger Elemente im Organismus eine Leucocytose veranlassen wird, falls das frei gewordene Nucleïn nicht sofort in loco zerstört wird, sondern in den Kreislauf gelangt. Die sofortige Zerstörung des Nucleïns nach dessen Abspaltung aus den Organelementen ist aber nicht leicht anzunehmen, da diese Substanz zu den resistenteren gehört, wie aus ihrem Verhalten gegen Verdauungsfermente und verdünnte Säuren, sowie bei der Fäulniss hervorgeht.

---

[1] Bei einem Kaninchen, welchem 1 *g* Nucleïnlösung subcutan injicirt wurde, entwickelten sich in der Nähe der Injectionsstelle, die absolut gar keine Reaction zeigte, drei wallnussgrosse Lymphdrüsentumoren. Die Untersuchung eines solchen exstirpirten Tumors ergab, dass es sich um eine einfache Lymphadenitis handelte. In einem zweiten solchen Falle wurde eine solche Drüsenanschwellung nicht beobachtet.

Es ist ferner sehr wohl denkbar, dass im Organismus unter pathologischen Umständen Toxine entstehen können, die ähnlich wie Pilocarpin wirken und eine Leucocytose veranlassen können.

Zunächst sei hier die sogenannte „entzündliche Leucocytose", deren Existenz zwar schon früher bekannt war, die jedoch erst in neuerer Zeit von v. Limbeck[1] eingehend untersucht wurde, erwähnt. Nach v. Limbeck begleitet die entzündliche Leucocytose nur diejenigen Processe, bei denen im Gewebe ein Exsudat gesetzt wird und ist dieselbe desto intensiver, je grösser und zellenreicher das Exsudat ist.

Bei der exsudativen Entzündung zerfällt und schwindet schliesslich das Gewebe, und bei diesem Zerfalle muss auch das Nucleïn schliesslich frei werden und kann nach der Resorption seine Wirkung entfalten, die sich in Form einer Leucocytose kundgibt.

Nach dem Obigen ist es selbstverständlich, dass das Auftreten einer Leucocytose nicht bloss durch eine Entzündung bedingt sein, und dass immer, wenn nucleïnhältige Gewebsbestandtheile zerfallen, wodurch Nucleïn frei wird, auch Leucocytose auftreten muss. Als ein Beispiel aus dieser Kategorie der Processe kann die Phosphorvergiftung genannt werden, die mit einer bedeutenden Leucocytose einhergeht. Bei dieser Intoxication zerfallen massenhaft Gewebselemente, und es ist naheliegend anzunehmen, dass das bei diesem Zerfalle frei werdende Nucleïn seine Wirkung in Form einer Leucocytose entfaltet. Auch die bei den Verbrennungen und Verbrühungen der Haut constatirte intensive Leucocytose kann auf diese Weise erklärt werden, indem hier das durch die Zerstörung der Elemente der Haut frei gewordene und resorbirte Nucleïn zur Wirkung gelangen kann.

An die bei der Phosphorvergiftung auftretende Leucocytose kann die bei Cachexien beobachtete Leucocytose angereiht werden, die von Escherich[2] als „hydrämische Leucocytose" bezeichnet wurde. Die Entstehung dieser Leucocytose könnte auch dadurch erklärt werden, dass bei Cachexien Gewebselemente zerfallen.

---

1 Zeitschr. für Heilk., X.

2 Berl. klin. Wochenschr., 1889, Nr. 10.

Die Frage, ob bei diesen Processen ausser dem Nucleïn auch nicht Toxine, etwa von der Wirkungsweise des Pilocarpins, mitwirken, die ihrerseits auch eine Leucocytose veranlassen, ist vorläufig offen.

Das Auftreten derartiger Toxine im Organismus ist aber wenigstens unter Umständen mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

Es besteht eine Form von „vorübergehender Leucocytose“, bei welcher eine enorme Leucocytenmenge im Blute erscheint, die aber binnen kurzer Zeit verschwindet, die von Gerhardt[1] und Litten[2] beobachtet wurde. Diese seltsame Erscheinung dürfte sich am einfachsten durch die Annahme einer Intoxication, vielleicht Autointoxication parasitären Ursprungs erklären.

Ferner sei hier noch der Leukämie gedacht. Das Wesen dieser merkwürdigen Erkrankung ist gänzlich unbekannt. Wodurch die gewaltigen Veränderungen in den lymphoiden Geweben hervorgerufen werden, die dann consecutiv zu der riesigen Anhäufung der Leucocyten im Blute führen, ist räthselhaft. Es scheint, dass die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche einen Fingerzeig bilden, in welcher Richtung die Untersuchung geführt werden soll. Nach dem Obigen ist es naheliegend anzunehmen, dass die Leukämie durch die Wirkung eines Toxins, welches ähnlich wie Pilocarpin oder Nucleïn auf die lymphoiden Gewebe wirkt, hervorgerufen wird, und dass diese Erkrankung auf einer Autointoxication vielleicht parasitärer Natur beruht. Hat die Leucocytenmenge im Blute einmal einen hohen Grad erreicht, so muss dann noch ausserdem die Wirkung des aus den Leucocyten als Zerfallsproduct massenhaft auftretenden Nucleïns sich dazu summiren. Auf dieser Grundlage könnten wenigstens gewisse Formen von Leukämie beruhen. Aus dem Obigen ergeben sich ferner einige Anhaltspunkte zur Beurtheilung der Therapie der Leukämie. Vor Allem erscheint die Anwendung des Chinins, die, wie Mosler berichtet, bisweilen gute Erfolge hatte, vollkommen begründet. Es ist ferner klar, dass auch die

---

[1] Citirt bei Litten.

[2] Berl. Kl. Wochenschr., 1883, 27.

Anwendung des Atropins, den obigen Versuchsresultaten entsprechend, als gerechtfertigt angesehen werden muss.

VII. Über Harnsäurediathese und Xanthinbasendiathese. Schlussbemerkungen.

Die bezüglich der Harnsäurebildung im Organismus geäusserte Ansicht, dass die Harnsäure aus den Zerfallsproducten nucleïnhältiger Körperbestandtheile sich bildet, wurde durch eine Reihe von Thatsachen zu begründen gesucht, und es wurde nachgewiesen, dass sich alle Beobachtungen und Versuche über das Verhalten der Harnsäurebildung im Organismus, soweit sich dieselben übersehen lassen, mit dieser Ansicht in bester Übereinstimmung befinden. Da diese Ansicht noch ausserdem auf der experimentellen Grundlage basirt, dass die Harnsäure unter entsprechenden Bedingungen aus Organen und dem Nucleïn (aus Milzpulpa) extra corpus erhalten werden kann, so kann an der Richtigkeit derselben kaum gezweifelt werden.

Diese Theorie besagt, dass die Harnsäure und die Xanthinbasen aus denselben Muttersubstanzen im Organismus entstehen, da experimentell nachgewiesen wurde, dass aus der Milzpulpa — je nach den Versuchsbedingungen — entweder Harnsäure oder Xanthinbasen erhalten werden können, und dass dieselben bei dieser Bildung in äquivalenten Mengenverhältnissen einander ersetzen können. Dass auch andere Organe sich ebenso wie die Milzpulpa verhalten werden, ist nicht zu bezweifeln.

Es wurde constatirt, dass wenn die gemeinsamen Vorstufen der Harnsäure und der Xanthinbasen zuerst oxydirt und dann erst zersetzt werden, nur Harnsäure — nach einfacher Zersetzung derselben — ohne vorherige Oxydation dagegen nur Xanthinbasen entstehen. Es ist gewiss nicht ungerechtfertigt, an ebensolche Verhältnisse in vivo zu denken und sich vorzustellen, dass die Harnsäure allein dann entsteht, wenn die genannten Vorstufen zuerst oxydirt werden und dann erst zerfallen. In denjenigen Fällen dagegen, wo diese Vorstufen, beziehungsweise die Muttersubstanzen derselben: nucleïnhältige Gewebselemente (z. B. Eiter) in loco bei Luftabschluss zerfallen, so dass eine Oxydation nicht möglich ist, kann keine vermehrte Harnsäurebildung und Ausscheidung, dagegen aber eine vermehrte Bildung

und Ausscheidung der Xanthinbasen, die analog der vermehrten Harnsäureausscheidung eine „Xanthinbasendiathese" genannt werden kann, auftreten muss.

Es dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen, dass es kaum eine reine Harnsäurediathese, ebenso wie eine reine Xanthinbasendiathese gibt, und dass je nach den Bedingungen, unter welchen die Organelemente zerfallen, d. i. ob dabei eine Oxydation mehr oder weniger leicht stattfinden kann, der eine oder der andere Process prävaliren wird, dass aber für gewöhnlich beide Processe combinirt sein werden, da eine quantitative Scheidung beider Processe im Organismus wohl nur in seltenen Fällen erwartet werden könnte. Dieser Umstand dürfte das Vorkommen der Xanthinbasen im Harne, sowie im Blute neben der Harnsäure und die Zunahme derselben bei Leukämie, die von Scherer, Salomon und Kossel nachgewiesen wurde, erklären. Die Möglichkeit des Vorkommens einer Xanthinbasendiathese bietet nicht nur ein theoretisches Interesse, sondern ist auch für den Kliniker von Wichtigkeit, da die Xanthinbasen bekanntlich zum Theile heftige Gifte sind, die eine Intoxication bewirken können, welche auch klinisch zum Ausdruck kommen kann. Diese Bemerkungen mögen genügen, um darzuthun, dass ein eingehendes Studium dieser heute noch wenig berührten Frage sehr nothwendig wäre. Aus den bisherigen spärlichen Untersuchungen geht nur hervor, dass sich die Xanthinbasen im Harne und bei verschiedenen Krankheitsprocessen auch im Aderlassblute finden, auf welchen letzteren Umstand insbesondere v. Jaksch[1] in seiner neulich erschienenen Arbeit aufmerksam macht.

Hier muss noch Einiges über die sogenannte Harnsäurediathese bemerkt werden. Mit diesem Terminus bezeichnen viele Autoren jedwede Vermehrung der Harnsäureausscheidung, die bei verschiedenen Krankheiten und aus verschiedenen Gründen entstehen kann, ohne dass damit irgend etwas Anderes gesagt sein soll, als dass die Harnsäureausscheidung vermehrt ist. Es

[1] Über die klinische Bedeutung von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, den Exsudaten und Transsudaten. Sep.-Abdr. Berlin 1891.

gibt aber Krankheitsfälle, in denen die Kranken an Gewicht verlieren, rasch abmagern und über lästige subjective Symptome klagen, bei denen aber die physikalische Untersuchung keine positiven Anhaltspunkte ergibt, die diesen Zustand erklären würden. Das hauptsächlichste Symptom, welches bei dieser Erkrankung beobachtet wird, ist eine starke Vermehrung der Harnsäureausscheidung. Dies sind die Fälle der „Harnsäurediathese“ im engeren Sinne, die ihrem Wesen nach gänzlich räthselhaft ist. Aus den obigen Auseinandersetzungen ergeben sich Gesichtspunkte zur Beurtheilung auch dieser problematischen Erkrankung. Es kann wohl kaum bezweifelt werden, dass es sich in diesen Fällen entweder um eine Cachexie handelt, die als Ausdruck eines latent verlaufenden Leidens oder als Ausdruck einer Intoxication, möglich auch einer Autointoxication auftritt, oder es könnten auch Fälle von pathologischer Leucocytose vorliegen in Folge von Autointoxication mit pilocarpinähnlich wirkenden Giften oder ähnlich wirkenden Stoffen (vergl. den nächsten Absatz).

Schon früher wurde mehrmals betont, dass die zur Ausscheidung gelangende Harnsäuremenge nicht als Ausdruck der Harnsäurebildung angesehen werden kann, indem die schon gebildete Harnsäure weiter oxydirt und somit nicht ausgeschieden werden kann. Unter die Bedingungen, welche die Oxydation schon gebildeter Harnsäure, die doch zu ziemlich leicht oxydablen Stoffen gehört (Nencki und Sieber),[1] begünstigen, gehört die vermehrte Alkalität des Blutes und der Organmenstrua, was a priori zu erwarten ist. Zahlreiche ältere, allerdings nach der alten Heinz'schen Harnsäurebestimmungsmethode ausgeführte Beobachtungen über die Wirkung kohlensaurer, sowie pflanzensaurer Alkalien, als auch alkalischer Mineralwässer ergaben, dass unter ihrer Einwirkung beim Menschen eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung eintritt. Über einen diesbezüglich in neuester Zeit von E. Spilker ausgeführten Versuch berichtet E. Salkowski,[2] bei welchem in Übereinstimmung mit den älteren Angaben, gefunden wurde, dass das essigsaure Natron eine Herabsetzung der Ausscheidung der Harnsäure bewirkt. Ein

---

[1] Pflüger's Arch., 31, S. 319.

[2] Virch. Arch., 117, S. 574.

ähnlicher an einem Hunde ausgeführter Versuch ergab aber das entgegengesetzte Resultat: Vermehrung der Harnsäure. Dasselbe erklärt Salkowski aus der bereits von Auerbach[1] constatirten Abnahme der Oxydationsvorgänge, die beim Hunde nach Einfuhr von Alkalien sich einstellt. Wenn auch zugegeben werden kann, dass diese Erklärung berechtigt ist, so muss doch hervorgehoben werden, dass die von Spilker beobachtete Vermehrung der Harnsäureausscheidung (im Mittel um 65·2% — im Maximum fast auf das Doppelte) durch die Verminderung der Oxydationsvorgänge allein etwas schwierig zu erklären ist, da eine so grosse Vermehrung der Harnsäureausscheidung nur aus diesem Grunde kaum erwartet werden kann. Eine Untersuchung von G. Lomikowsky[2] lässt aber die Sache in einem anderen Lichte erscheinen. Aus der erwähnten Arbeit geht nämlich hervor, dass bei Hunden nach grossen Dosen von doppeltkohlensaurem Natron sich die Wirkung „in der Veränderung im Darmcanal, in der Vergrösserung der Peyer'schen und solitären Drüsen, welche von einer Hyperplasie ihrer Formelemente abhängig, ferner in Hyperplasie derselben lymphoiden Elemente des Zwischengewebes und in der Vergrösserung der Milz — derselben Hyperplasie der lymphoiden Elemente“ besteht. Dieser Fund erklärt die Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach Einfuhr von Soda oder essigsaurem Natron beim Hunde in anderer Weise — es handelt sich um Hyperplasie lymphoider Elemente — also um Verhältnisse, die durch oben besprochene Agentien, die eine Harnsäurevermehrung veranlassen, geschaffen werden. Es befindet sich demnach auch der von Spilker ausgeführte Versuch mit Harnsäurevermehrung nach Alkalieinfuhr beim Hunde in bester Übereinstimmung mit der erwähnten Theorie der Harnsäurebildung. Es ist ferner klar, dass eine Verminderung der Alkalescenz des Blutes, die von Jaksch,[3] Peiper[4] und Kraus[5] bei verschiedenen

---

[1] Virch. Arch., 77, S. 226.

[2] Über den Einfluss des doppeltkohlensauren Natrons auf den Organismus der Hunde. Berl. klin. Wochenschr., 1873. S. 475.

[3] Zeitschr. f. kl. Med., 13, S. 350.

[4] Virch. Arch., 116.

[5] Zeitschr. f. Heilkunde, 10, S. 106.

Krankheiten nachgewiesen wurde, die der Alkalizufuhr entgegengesetzte Wirkung entfalten muss und somit eine Mehrausscheidung der Harnsäure durch den Harn in Folge behinderter Oxydation schon gebildeter Harnsäure bewirken wird — insoferne es dabei nicht zur Ablagerung der Harnsäure im Körper, in Folge der verminderten Alkalimenge kommt. Gerade aber alle diejenigen Processe, bei denen eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung nachgewiesen ist, sind dadurch ausgezeichnet, dass bei denselben eine Verminderung der Blutalkalescenz in Folge der beim Gewebszerfalle aus Nucleïn frei werdenden Phosphorsäure oder Glycerinphosphorsäure sich einstellt. Dieses Moment muss bei der Beurtheilung der Grösse der Harnsäurebildung bei den genannten Processen berücksichtigt werden. Es summiren sich hier zwei Componenten: es ist mehr Materiale zur Harnsäurebildung vorhanden und es wird weniger gebildete Harnsäure als in der Norm oxydirt — und in Folge dessen vermehrte Harnsäureausscheidung. Die therapeutischen Erfolge, die mit Alkalizufuhr bei Harnsäurediathese erzielt werden, finden daher ihre Erklärung darin, dass die zweite Componente geschwächt wird, und dass gewisse Symptome, die insbesondere durch die Schwerlöslichkeit der Harnsäure bedingt sind, die aber allerdings ausserordentlich schwerwiegend sein können, bekämpft werden. Die Harnsäurediathese als solche kann durch Alkalizufuhr, den oben auseinandergesetzten Vorstellungen entsprechend, kaum zur Heilung gebracht werden.

Wenn auch die Giltigkeit der eben besprochenen Verhältnisse über die Bedeutung der Alkalien für die Harnsäurebildung und Ausscheidung für den Menschen eintrifft, ist es einigermassen gewagt, diese Verhältnisse auch auf andere Thiergattungen übertragen zu wollen — wie schon der früher erwähnte Fall über das Verhalten des Hundes nach Alkalizufuhr beweist. Es scheint aber doch nicht ganz ungerechtfertigt, diese Verhältnisse zur Erklärung des Verhaltens der Pflanzenfresser in Bezug auf die Harnsäureausscheidung, welches vorläufig noch gänzlich problematisch ist, heranzuziehen. Nach den Untersuchungen von Meissl und Strohmer,[1] Salomon[2] und Mittelbach[3] ist die Harnsäure im

[1] Monatshefte f. Ch., **4**, 10.

[2] Virch. Arch., **95**, 527.

[3] Zeitschr. f. phys. Ch., **12**, 465.

Schweineharne, nach Brand[1] im Kameelharne, nach Sussdorf,[2] sowie Feser und Friedberger,[3] Leconte,[4] Salkowski[5] und Mittelbach[6] im Pferdeharne, nach Brücke,[7] Meissner und Shepard,[8] sowie Mittelbach[9] im Rinderharne, nach Meissner und Shepard[10] im Ziegen-, sowie Kaninchenharne, nach Mittelbach[11] im Schöpsenharne enthalten. Ich kann noch hinzufügen, dass sich die Harnsäure auch im Elephantenharne vorfindet. Die Herbivoren scheinen demnach in dieser Beziehung vom Menschen nur darin zu differiren, dass der Harn derselben relativ weniger Harnsäure enthält. Ferner muss noch erwähnt werden, dass nach Wöhler[12] saugende Kälber (während der Ernährung mit Milch) reichlich Harnsäure, aber keine Hippursäure ausscheiden. Sobald dieselben aber sich ausschliesslich mit vegetabilischer Nahrung zu ernähren anfangen, enthält der Harn Hippursäure, aber keine Harnsäure. (Die Angabe über das Fehlen der Hippursäure, respective der Harnsäure erklärt sich daraus, dass die von Wöhler angewandte Methode unzulänglich war — diese Verbindungen waren offenbar im Harne enthalten, jedoch nur in geringen Mengen, die nach den alten Methoden nicht nachweisbar waren.) Bei der „gemischten" Milchnahrung verhalten sich die Kälber daher wie Menschen — bei Ernährung mit ausschliesslich vegetabilischer Kost dagegen zeigen sie das Verhalten der Pflanzenfresser. Dieser Umstand scheint daher entschieden dafür zu sprechen, dass der Stoffwechsel der Herbivoren, speciell die Harnsäurebildung von derjenigen beim Menschen nicht sehr wesentlich verschieden sein kann, und dass der Grund der relativ unbedeutenden Harnsäureausscheidung bei Herbivoren

---

1 Bei Meissner, Zeitschr. f. rat. Med., **31**, 344.
2 Ber. über das Veterinärwesen in Sachsen f. **1859**, 108.
3 Zeitschr. f. pr. Veterinärwiss., **2**, 8.
4 Bei Bernard, Leç. s. l. liquides de l'organisme, **2**, 59.
5 Zeitsch. f. phys. Ch., **9**, 241.
6 L. c.
7 Müller's Arch., **1842**, 91.
8 Unters. über das Entstehen der Hippurs. im Org., 1866.
9 L. c.
10 L. c.
11 L. c.
12 Nachr. d. k. Gesell. d. Wiss. zu Göttingen, 1849, 5, S. 61.

hauptsächlich in der Qualität der Nahrung liegen dürfte. Der Pflanzenfresser führt mit der Nahrung ausser der grossen Kohlenhydratmenge auch grosse Mengen von Alkalien ein — bildet daher bei relativ geringer Zufuhr von Eiweiss relativ wenig Harnsäure und ist bei stärkerer Blutalkalescenz in der Lage, relativ mehr gebildete Harnsäure zu oxydiren. Das Vicariren der Hippursäure statt der Harnsäure bei Kälbern, die von der Milchnahrung zur vegetabilischen Nahrung übergehen, sowie bei Herbivoren überhaupt beruht vielleicht darauf, dass die eine Componente der Hippursäure: das Glycocoll als Spaltungsproduct der in grösserer Menge zerfallenden Harnsäure auftritt und von der mit der Nahrung reichlich zugeführten Benzoesäure sofort in Beschlag genommen wird.

Es wurde früher gezeigt, dass eine Vermehrung der Leucocytenzahl im Blute ausser durch Aufnahme der Eiweissnahrung auch durch Pilocarpin und Nucleïn hervorgerufen wird. Im Gefolge dieser Leucocytosen erscheint, ähnlich wie im Gefolge der Verdauungsleucocytose, eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung. Dieses Resultat entspricht im Wesentlichen der Erwartung und bietet im Grossen und Ganzen nichts Auffallendes.

Betrachtet man aber die bei den einzelnen Versuchen erhaltenen Zahlen näher und vergleicht namentlich die Grösse der Vermehrung der Leucocytenzahl im Blute mit der Grösse der dieselbe begleitenden Vermehrung der Harnsäureausscheidung, so kann man sich gar nicht verhehlen, dass hier zuweilen ein gewisses Missverhältniss besteht. Nach Pilocarpin und Nucleïn tritt eine relativ sehr intensive Leucocytose, wie nach Aufnahme grosser Fleischmengen auf — die dieselbe begleitende Harnsäureausscheidung ist aber nicht sehr bedeutend und beträgt höchstens das Doppelte des Hungerwerthes, während nach Fleischaufnahme dieselbe viel anhaltender und bei Weitem intensiver ist und bis auf das Dreieinhalbfache des Hungerwerthes steigen kann. Zu erwarten wäre aber vielleicht doch, dass in allen Fällen, wo die Vermehrung der Leucocytenzahl aus irgend welchem Grunde eine bestimmte Höhe erreicht, immer auch eine gleich grosse Vermehrung der Harnsäureausscheidung auftreten

wird. Dabei ist aber Folgendes zu berücksichtigen: Die Grösse der Harnsäurebildung kann nur von der Menge der zerfallenden Leucocyten abhängig sein. Es ist natürlich, dass, wenn mehr Leucocyten vorhanden sind, auch mehr zerfallen können, jedoch muss nicht in einem jeden Falle dieselbe Menge derselben zerfallen.

Weiter ist zu bedenken, dass unter dem Terminus „Leucocyt" keineswegs einheitliche Elemente verstanden werden, und dass es Leucocyten gibt, die gross sind, viel Kernsubstanz haben, viel Nucleïn halten, und Leucocyten, die klein sind, kleine Kerne haben und wenig Nucleïn führen. Dass demnach die verschiedenen Leucocyten beim Zerfalle dieselbe Menge von Zerfallsproducten und speciell von Harnsäurevorstufen liefern könnten, ist absolut undenkbar. Wenn demnach in einem bestimmten Falle die Leucocytenzahl eine bestimmte Höhe erreicht, und wenn auch diese Leucocyten sämmtlich zerfallen, so muss doch die Menge der Zerfallsproducte derselben in einem Falle nicht ebenso gross sein wie in einem anderen Falle, bei dem die Leucocytenzahl ebenso gross war und in dem auch sämmtliche Leucocyten dem Zerfalle anheimfielen. Es ist daher klar, dass nicht in allen Fällen numerisch gleich grosser Leucocytosen auch gleich grosse Harnsäuremengen als Ausdruck derselben auftreten können. Um diese Verhältnisse genau zu verfolgen, müssen die Leucocyten des Blutes nicht nur einfach gezählt, sondern auch auf ihre Eigenschaften, insbesondere auf ihren Nucleïnreichthum untersucht werden, in welcher Richtung aber vorläufig jedwede Erfahrungen und Methoden fehlen. A priori ist es wahrscheinlich, dass beim hungernden Menschen durch Nucleïn und Pilocarpinwirkung auftretende Leucocyten substanzärmer sein werden als die Leucocyten, die nach Aufnahme der Fleischnahrung auftreten, da beim Hunger jedenfalls weniger Materiale zur Leucocytenbildung vorliegt als nach Fleischaufnahme.

Diese Momente müssen bei Beurtheilung der Ausscheidungsgrösse der Harnsäure nach Pilocarpin- und Nucleïneingabe berücksichtigt werden — möglicherweise kommen noch andere in Betracht. Aber nicht nur in diesen zwei Fällen, sondern überhaupt bei Beurtheilung der Ausscheidungsgrösse der Harnsäure

und der Leucocytenzahl müssen diese Verhältnisse in Betracht gezogen werden. Es wäre z. B. ungerechtfertigt, einen Widerspruch darin zu erblicken, dass zwei Menschen, die im Hungerzustande gleich grosse Harnsäuremengen ausscheiden, keinen gleichen Leucocytengehalt des Blutes aufweisen u. dergl.

Im Anschlusse an diese Angelegenheit muss noch Einiges über das Verhältniss des Nucleïns zur Leucocyten- und Harnsäurebildung bemerkt werden. Das in den Körper eingeführte Nucleïn veranlasst eine Vermehrung der Leucocyten, aber auch gleichzeitig eine Vermehrung der Harnsäure. Es ist fraglich, ob diese Harnsäure sich direct aus dem Nucleïn oder aus den Leucocyten bildet. Möglicherweise findet keine directe Harnsäurebildung aus den Zerfallsproducten des Nucleïns statt, sondern nur aus den Leucocyten, und das Nucleïn spielt die Rolle eines Giftes wie das Pilocarpin, welches eine Leucocytose hervorruft. Dabei ist es möglich, dass das Nucleïn auch Material zur Leucocytenbildung liefert. Es ist aber auch möglich, dass aus dem Nucleïn direct und aus den durch Nucleïnwirkung entstehenden Leucocyten gleichzeitig Harnsäure entsteht. Aus diesem Grunde ist es nicht möglich zu entscheiden, dass das eingegebene Nucleïn direct in Harnsäure übergeht, wesshalb auch die oben angeführten Versuche dementsprechend aufgefasst werden müssen.
